UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971 **THÈSE** N° 26

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dominique, Nicolas, Marie HIBON
Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 8 Août 1944, à Paris XVe

Présentée et soutenue publiquement le 197

Données biologiques concernant le vieillissement humain Tentatives thérapeutiques

ETUDE DE LA LITTERATURE

Président : M. PERRAULT, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dominique, Nicolas, Marie HIBON
Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 8 Août 1944, à Paris XVe

Présentée et soutenue publiquement le 197

Données biologiques concernant le vieillissement humain Tentatives thérapeutiques

ETUDE DE LA LITTERATURE

Président : M. PERRAULT, Professeur

PARIS — 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E D E P A R I S VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	BUGNARD L.	Biophysique
	CAROLI J.	Médecine
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GOSSET J.	Chirurgie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LELORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine Expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554017_0013

MM.	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie Pathologie
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
	POLONOVSKI Jacques	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie
	WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

	BRICOUT	Bactério-Virol.
M.	CHALUT J.	Radiologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
	DUHAMEL G.	Hématologie
	GIRARD F.	Physiologie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie

Maitres de Conférences Agrégés

MM.	AKOUN G.	Médecine
	ARDAILLOU A.	Physiologie
	BAUX S.	Chirurgie
	BITKER M.	Urologie
	BOURY G.	Chirurgie
	CATINAT J.	Médecine
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
Mme	COMBRISSON A.	Immunologie
	CONTAMIN Fr.	Médecine
	COSCAS G.	Ophtalmologie
	DAUTRY P.	Chirurgie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	DRY J.	Médecine
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER	Chirurgie Infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	PAQUELIN	O.R.L.
MM.	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
	HUGUIER M.	Chirurgie
	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
	OPOLON J.P.	Médecine
	PIERON R.	Médecine
	PISSARRO B.	Médecine préventive
	POULET J.	Médecine
	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Ana-Path.
	SALAT J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Médecine Expé.
	WEINMANN S.	Biochimie

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. AKOUN G.	Médecine
ARDAILLOU A.	Physiologie
BAUX S.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie
BOURY G.	Chirurgie
CATINAT J.	Médecine
CHEYMOL G.	Pharmacologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.
CLOAREC M.	Médecine
Mme COMBRISSON A.	Immunologie
CONTAMIN Fr.	Médecine
COSCAS G.	Ophtalmologie
DAUTRY P.	Chirurgie
DELIGNE P.	Anesthésiologie
DOYON D.	Radiologie
DRY J.	Médecine
FOUET P.	Thérapeutique
GAUTIER H.	Physiologie
GRUNER	Chirurgie Infantile
GUILMET Cl.	Anesthésiologie
GUIRAUDON G.	Anatomie
PAQUELIN	O.R.L.
MM. HERMAN D.	Médecine
HUGUET Cl.	Chirurgie
HUGUIER M.	Chirurgie
JACQUILLAT Cl.	Hématologie
LASTARGUES G.	Pédiatrie
LEVY V.C.	Médecine
MALAFOSSE M.	Chirurgie
MENSCH B.	Biophysique
MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
OPOLON J.P.	Médecine
PIERON R.	Médecine
PISSARRO B.	Médecine préventive
POULET J.	Médecine
RAMPINI Cl.	Biochimie
RICHARDET J.M.	Pédiatrie
ROLAND J.	Ana-Path.
SALAT J.	Obstétrique
SALMON Ch.	Hématologie
SANTARELLI J.	Obstétrique
SARGON E.	Médecine Expé.
SIMMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

M.C.A. M. KIRSCH Physiologie-Biochimie

A mon Père

A ma Mère

aux sacrifices desquels, je dois tout.

A ma Femme

pour son aide et son affection constantes.

A ma Fille

A mes Amis.

A mon Maître et Président de thèse
le Professeur Marcel PERRAULT
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a suggéré ce travail.
En remerciement de la confiance qu'il m'a faite; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

A monsieur le Professeur Agrégé Jean DRY
Médecin des Hôpitaux

Qui m'a guidé dans mes recherches et dont l'accueil et les conseils, toujours bienveillants, m'ont été précieux.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma vive et amicale reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur MULER
Monsieur le Professeur CHIGOT
Monsieur le Professeur PERRAULT
Monsieur le Professeur LAPLANE

Remerciements respectueux pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.

Je remercie également :

- Monsieur le Professeur BOURLIERE
  et Madame LION du Centre de Gérontologie de l'Institution Sainte Périne (Association Claude Bernard), pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée.

- Les conservateurs des Bibliothèques des Centres Hospitaliers et Universitaires de Saint-Antoine et de la Pitié - Salpétrière, pour l'accueil qu'ils m'ont réservé.

S O M M A I R E

Pages

I. ETUDE BIOLOGIQUE DU VIEILLISSEMENT 1

1. Les données classiques 2
2. Les données plus récentes 5
2.1. Au niveau cellulaire 5
2.2. Au niveau métabolique et moléculaire 7
2.3. Les mécanismes du vieillissement cellulaire et moléculaire 11

II. LES THERAPEUTIQUES PROPRES AU VIEILLISSEMENT 14

1. Introduction et historique 14
2. Les thérapeutiques tissulaires et cellulaires 17
3. Les essais de stimulation par anti-corps ... 24
4. La chimiothérapie 25
4.1. La procaïne 25
4.2. Les sulfamides 30
4.3. Les anabolisants et les thérapeutiques hormonales 34
4.4. Les anti-oxydants 45
5. Conclusion 50

III. CONCLUSION 52

IV. BIBLIOGRAPHIE 55

I - ETUDE BIOLOGIQUE DU VIEILLISSEMENT. -

Si depuis longtemps le médecin cherche à comprendre les phénomènes du vieillissement, ce n'est que depuis un demi siècle que le problème a été abordé avec méthode. En effet, depuis l'antiquité des théories ont été avancées, expliquant le vieillissement, mais elles tiennent toutes plus du raisonnement philosophique que de la démonstration scientifique.

Beaucoup de travaux qui ont été effectués depuis le début du XXe siècle sont basés sur l'étude des capacités de reproduction des cellules. Ils démontrent bien souvent que le vieillissement est inéluctable. Si les résultats de ces travaux sont à première vue décevants quant à la possibilité de freiner ou même d'arrêter le vieillissement, les études qui ont été ainsi entreprises ont permis de démontrer un certain nombre de mécanismes qui pourront , dans une certaine mesure, être évités.

L'étude de la sénescence des tissus puis des cellules, a constitué jusqu'à une date récente, la presque totalité des travaux sur le vieillissement. Les recherches actuelles s'orientent dans trois directions : les recherches moléculaires, les recherches génétiques et les recherches psychologiques (école de BIRREN aux U.S.A. et de Mme PACAUD en France).

Il est souhaitable d'exposer les données classiques puis les idées plus récentes sur les phénomènes de reproduction cellulaire et le vieillissement au niveau moléculaire; ces différentes notions, parfois contradictoires, permettent d'envisager les principales théories qui tentent d'expliquer le vieillissement.

C'est par la connaissance approfondie des modifications biologiques et de leurs conséquences physiologiques que le médecin pourra comprendre le vieillissement et en limiter l'importance par la prévention de ses différents facteurs.

1 - Les données classiques.

L'évolution d'un organisme comprend trois phases : croissance, période de maturité, sénilité; ces trois éléments constitutifs de la vie d'un individu n'ont pas de frontières franches. La sénescence n'est perceptible que sur les deux dernières phases, après que la croissance soit achevée.

Certains, comme STREHLER, ont considéré cette évolution comme un processus dégénératif se traduisant par une diminution de la viabilité et une augmentation de la vulnérabilité de l'être vivant. Cette conception ne fait intervenir que des facteurs intrinsèques, ce qui est en partie contredit par les études sur le vieillissement différentiel. En effet, à la suite des travaux de BOURLIERE (21), le vieillissement différentiel constitue une bonne approche des phénomènes du vieillissement en permettant d'étudier l'action des facteurs écologiques sur des populations génétiquement voisines. BOURLIERE et PAROT ont entrepris une étude précise d'un certain nombre de paramètres communs sur deux populations vivant dans des environnements très différents (population Kabyle et population Parisienne). Ils ont constaté une identité d'évolution staturale, morphologique et de la pression artérielle. Par contre des différences significatives existent quant au poids, à l'épaisseur du pannicule adipeux sous-cutané, à la cholestérolémie et la béta-lipoprotéinémie. Il est très probable que le facteur alimentaire jcue un rôle prépondérant dans ces différences de vieillissement.

D'autres études biologiques et physiologiques ont simplement montré une baisse progressive des différentes capacités fonctionnelles due à de multiples facteurs, intrinsèques (constitutionnels) et extrinsèques (écologiques et pathologiques). Or tous ces facteurs sont intriqués et lorsqu'ils sont étudiés séparément sur lesplan biologique et physiologique, il est difficile d'en tirer des conclusions pour un individu donné. Les études de jumeaux ont montré que, si le vieillissement se fait de façon comparable, il n'est pas identique; ceci permet de mettre en évidence les facteurs de milieu.

Les facteurs intrinsèques du vieillissement qui sont conditionnés par le patrimoine génétique de l'individu devraient permettre une espérance de vie de 105 à 120 ans, suivant les auteurs. Cette longévité est considérablement raccourcie par des éléments pathologiques (maladies aigues ou chroniques) et des facteurs d'environnement (multiples stress et nuisances auxquels l'individu est soumis durant son existence).

Une difficulté d'étude du vieillissement est la nécessité de faire des études transversales. En effet, il est quasi impossible de suivre un même individu tout au long de son existence (ce qui est possible avec les petits animaux, mais la généralisation à l'homme doit être très prudente). Les études transversales, sur un grand nombre d'individus sélectionnés selon des critères définis (même âge, même profession, même niveau socio-culturel ...) sont toujours entachées d'erreurs,car on ne connaît pas le niveau de départ des performances des individus; par exemple, il est difficile d'affirmer que le niveau culturel d'un maçon de 50 ans était, lorsqu'il avait 20 ans, le même que celui d'un jeune maçon de 20 ans actuellement. Ce manque de points de repère empêche toute application à un cas particulier.

Si l'on peut définir de manière statistique l'âge biologique des individus, il est par contre impossible de transposer avec précision à un sujet donné (par exemple, si un coureur cycliste et un employé de bureau ont à 70 ans la même capacité vitale, il est probable que le premier a vieilli plus rapidement que le second, mais cela reste une hypothèse qui ne peut être vérifiée si on ne connaît pas les performances de départ des deux individus).

La diminution de la masse métabolique active avec parallèlement augmentation de la quantité de tissu de soutien, sont deux notions fondamentales en gérontologie; elles ont été vérifiées dans toutes les espèces où les mesures ont été faites.

Deux techniques mesurent le métabolisme cellulaire :

- l'étude du métabolisme de base, calculé à partir de la consommation d'oxygène des tissus, permet de chiffrer le niveau méta-

bolique actif des cellules.

- l'administration de ^{40}K (isotope naturel du potassium) et le contage in vivo des rayons gamma émis, mesure avec une grande précision la masse métabolique active; en effet cet isotope a la même répartition que le potassium dans l'organisme qui pour 98% est intra-cellulaire (dont 60% pour la masse musculaire).

La diminution, au cours du vieillissement, du métabolisme de base, et de façon très parallèle, du rapport du potassium à la masse totale de l'organisme, peut être interprétée soit par une diminution de l'activité de l'ensemble ou d'une partie des cellules (par baisse de leur activité enzymatique), soit par une réduction du nombre des cellules qui conserveraient une activité constante, soit par les deux phénomènes à la fois.

L'augmentation relative du tissu de soutien, par rapport au tissu métaboliquement actif, a été vérifiée histologiquement; c'est un argument en faveur de la réduction du nombre des cellules métaboliquement actives de l'organisme (d'autant que le poids respectif des organes reste constant ou même diminue).

Toutes ces mesures démontrent une baisse d'activité fonctionnelle des cellules, qu'elle soit par réduction numérique ou par ralentissement métabolique.

Histologiquement, on a montré une réduction du potentiel cellulaire ainsi que certaines modifications morphologiques (vésiculation des mitochondries en particulier). On comprend que lorsque la fréquence de ces altérations augmente, les possibilités métaboliques des organes diminuent.

Un autre témoin du vieillissement de l'organisme est la diminution de la vitesse de cicatrisation des plaies. Ce phénomène, d'intérêt surtout théorique, a été particulièrement étudié par LECONTE du NOÜY. En effet, la diminution est progressive avec l'âge. D'après cet auteur, une plaie de 20 cm^2 cicatrise en 20 jours à 10 ans alors qu'il faut 31 jours à 20 ans, 41 jours à 30 ans, 55 jours à 40 ans, 78 jours à 50 ans et 100 jours à 60 ans. Ces mesures gardent un caractère très théorique et ne sont pas applicables pour

mesurer l'âge biologique d'un individu. Si l'on peut affirmer que l'enfant cicatrise plus vite que le vieillard, il n'a pas été démontré de façon formelle une si grande différence entre l'adulte et le vieillard.

Le pouvoir de régénération des tissus est un autre moyen d'apprécier les capacités de croissance de l'organisme. L'hypertrophie compensatrice du rein ou de la surrénale controlatérale après ablation d'un de ces organes diminue au cours de la sénescence du rat (VERZAR 1954).

Cependant, au niveau du foie, le pouvoir de régénération persiste intact après hépatectomie partielle. Mais si in vivo, le pouvoir de croissance du foie est constant, on observe in vitro un ralentissement de la régénération. GLINCS et BARTLETT (1951) ont montré une diminution des possibilités de culture des cellules hépatiques en fonction de l'âge des animaux sur lesquels les échantillons ont été prélevés (par contre, ce phénomène n'existe pas lorsque les cellules proviennent de tissu hépatique régénéré). EBEL (38) a montré que la molécule de collagène nouvellement formée, par un fibroblaste par exemple, a les mêmes propriétés chez l'individu jeune et l'individu âgé.

Tous ces éléments démontrent une diminution de l'activité métabolique globale de l'organisme au cours du vieillissement, ce qui diminue d'autant les possibilités fonctionnelles des organes; cette réduction est plus ou moins prononcée suivant les tissus et de façon différente chez chaque individu, selon l'importance des facteurs génétiques et surtout écologiques et pathologiques.

2 - Les données plus récentes.

Les études actuelles portent surtout sur les altérations cellulaires : modifications pigmentaires, altérations chromosomiques, perturbations des mécanismes de reproduction cellulaire. D'autres travaux, en particulier ceux de VERZAR sur la molécule de collagène, sont consacrés au vieillissement du tissu conjonctif.

2-1- Au niveau cellulaire.

Deux types de cellules existent dans l'organisme : les

cellules intermitotiques, qui sont capables de se multiplier un certain nombre de fois comme les cellules épithéliales ou hépatiques, et les cellules post-mitotiques qui sont incapables de division, ne pouvant pas se renouveler en cas de destruction ou de dégénérescence, ce sont en particulier les neurones.

Depuis longtemps on connaît la possibilité d'erreurs biochimiques dans le métabolisme des cellules. Lorsqu'une erreur de synthèse, protéïque par exemple se produit dans une cellule intermitotique, sa durée de vie est le plus souvent raccourcie et elle meurt, remplacée par une cellule jeune provenant de la division d'une autre cellule saine. Les explications données de ce phénomène de l'élimination des cellules porteuses d'une déviation métabolique, sont multiples; cependant la théorie immunologique est la plus solide : la création d'une protéine anormale entraînerait la formation d'anticorps détruisant la cellule "hérétique" (c'est une des bases de la théorie immunologique de certains cancers par baisse du potentiel immunologique du sujet qui ne serait plus capable d'éliminer les cellules anormales). A cette théorie s'ajoute aussi le fait que les cellules anormales sont probablement dans l'impossibilité de se multiplier par "déformation du moule" de la protéïne d'A.R.N. qui n'est plus complémentaire de l'A.R.N. messager.

Ces cellules sont très sensibles aux radiations ionisantes et aux produits mutagènes. Si jusqu'à présent on pensait que leurs capacités de reproduction étaient infinies (les cellules embryonnaires de coeur de poulet cultivées pendant 34 ans par A. CARREL semblaient le prouver), les expériences de HAYFLICK tendent à montrer qu'il existe un taux limite des possibilités de multiplications cellulaires, toutes les cultures ayant dégénéré après 50 ± 10 repiquages (épithélium pulmonaire de foetus humain).

En fait d'autres travaux (GEY, EARLE) arrivent aux mêmes conclusions que CARREL (mais l'évolution se fait toujours à partir d'un certain moment dans le sens d'une dégénérescence cancéreuse).

Comme le conclut BOURLIERE (22) : "personne n'a pu encore prouver que des cellules, présentant le caryotype normal de leur

tissu d'origine, pouvaient se multiplier, in vitro, pendant un temps dépassant de beaucoup la longévité maximale de l'espèce animale d'où proviennent les cellules cultivées". D'ailleurs, lorsque les cultures cellulaires vieillissent, il est de plus en plus fréquent de rencontrer des anomalies chromosomiques et COURT-BROWN a retrouvé une fréquence croissante de telles anomalies chez le vieillard au cours de la sénéscence.

Pour expliquer le vieillissement des cellules post-mitotiques, qui ne se divisent pas, ORGEL suppose que les erreurs dans la synthèse des protéines n'entraînent pas la mort immédiate des cellules. Même si la fréquence de ces erreurs est faible, le fait que les cellules anormales ne soient pas détruites augmente de façon exponentielle la quantité de cellules déviées et peut entraîner, à la longue, la mort de l'organisme.

HARRISON et HOLLIDAY (48) ont artificiellement augmenté la fréquence des erreurs de synthèse protéique chez la drosophile (par adjonction d'analogues d'acides aminés et de Streptomycine). Ces auteurs ont montré que la longévité des mâles traités avant la métamorphose, a été inférieure à celle des témoins.

Ainsi, au niveau de la cellule, les perturbations de la synthèse des enzymes nécessaires à la transcription ou à la translation de l'information génétique, peuvent entraîner progressivement la mort cellulaire.

Les constatations de CLARKE et MAYNARD qui ont remarqué une augmentation des synthèses protéiques du vieil imago de drosophile, font penser que les cellules essayent de compenser l'accroissement du nombre des molécules anormales par une accélération de la synthèse.

2-2- Au niveau métabolique et moléculaire.

Une des constatations communes du vieillissement tissulaire, est la prolifération du tissu conjonctif et particulièrement du collagène et de la substance fondamentale. En effet, à côté des modifications cellulaires (fragmentation de l'appareil de Golgi; vésiculation des mitochondries, pigmentation des cellules myocar-

diques ...) existe un accroissement du tissu conjonctif, mis en évidence par l'apparition de cellules rondes, mobiles, et la prolifération de l'appareil fibrillaire avec souvent augmentation franche des fibres collagènes.

Le collagène, élément structural dominant du tissu conjonctif, est disséminé dans tout l'organisme. On le rencontre en particulière abondance dans le tissu articulaire et les parois vasculaires. Quelle que soit sa localisation, les propriétés du collagène sont très comparables; il vieillit sensiblement de la même façon. GRASSMANN a même montré que les variations de composition sont très minimes d'une espèce à l'autre.

Cette protéïne complexe est formée de l'agrégation de monomères de tropocollagène soluble. Les fibrilles ainsi formées ont une structure hélicoïdale et s'associent entre elles pour former des faisceaux de fibres qui s'orientent différemment suivant les tissus dont elles assurent la charpente.

La composition chimique, en particulier la présence d'hydroxy-proline et de glycocolle (30%) est soulignée par beaucoup d'auteurs dont EBEL (38) qui insiste sur le fait que la proline est hydroxylée dans le ribosome du fibroblaste grâce à l'oxygène de l'air (l'acide ascorbique étant cofacteur).

Les éléments primaires de tropocollagène sont liés entre eux par des liaisons hydrogène; ces fibrilles vont, au cours de leur maturation, créer entre elles des liaisons qui se traduisent par une insolubilité croissante de la fibre.

EBEL (38), au niveau de la paroi vasculaire, insiste sur l'importance du collagène dans la média où il est entrelacé avec les fibres élastiques.

Lors du vieillissement, les fibres élastiques dégénèrent et sont remplacées par du collagène; il en résulte un défaut d'extensibilité décrit par ORCEL et Coll. (61); la dilatation et l'allongement de l'artère s'accompagnent d'une consistance papyracée de la paroi, d'un épaississement diffus de l'endartère avec atrophie des structures élastiques. Ces auteurs décrivent un processus de

fibrose hyperplasique, le plus souvent de l'intima et de la média avec fusion des fibres collagènes en nappes mal définies qui remplacent les fibres musculaires raréfiées.

GRASSMANN (cité par EBEL (38)) insiste sur cette altération du tissu conjonctif avec envahissement collagénique; pour cet auteur, "les variations de l'appareil producteur du collagène représentent le symptôme essentiel et actuellement le plus compréhensible du vieillissement d'un individu et de son tissu".

Chez les bovidés EBEL et Coll. ont mis ainsi en évidence une augmentation de 21% du collagène aortique chez le sujet âgé par rapport au jeune.

Certaines propriétés physiques du collagène se modifient au cours du vieillissement (VERZAR, BROCAS, BANGA; cités par EBEL):

- augmentation de la température de contraction.
- plus grande résistance à l'étirement sous l'effet de la température.
- diminution des capacités d'imbibition.
- réduction de la sensibilité aux collagénases.
- altération de la solubilité de la fibre.

On peut expliquer ces transformations par un accroissement du nombre des liaisons inter et intra-fibrillaires (cross-linking). Cette augmentation du degré de polymérisation au cours du vieillissement se traduit par une meilleure stabilité du collagène. Des liaisons ioniques et électrostatiques se font entre les fibres de collagène, mais également entre ces dernières et les muco-protéines de la substance fondamentale (ASLAN citée par EBEL).

EBEL souligne l'importance des variations de composition chimique du collagène au cours du vieillissement, en particulier, l'augmentation de 16% de l'hydroxy-proline avec diminution parallèle de la proline, la baisse des taux d'acide aspartique, d'acide glutamique, de l'arginine, de la leucine, de la lysine. Au total, la concentration d'acides aminés dans le collagène baisse de 7%. Ces modifications sont expliquées par EBEL par un catabolisme du collagène portant principalement sur les groupes d'acides aminés polaires ou télopeptides.

Les monomères ainsi amputés se ressoudraient entre eux, modifiant les proportions des constituants de la nouvelle fibrille de collagène formée. Cette dénaturation progressive au cours du vieillissement explique en partie les modifications physiques et biochimiques du collagène.

A la suite de ROBERTSON, EBEL conclut que "contraitement aux protéines habituelles dans lesquelles toutes les molécules ont la même chance de catabolisme que leurs voisines, celles du collagène constituent chacune une fraction déterminée d'une architecture continue. Ainsi, malgré la similitude de structure de la molécule de base, le métabolisme du collagène dans un tissu donné, demande à être envisagé séparément, son histo-architecture étant directement liée au métabolisme moléculaire".

Ces modifications doivent être distinguées de celles de l'artériosclérose, maladie de la paroi artérielle qui traduit une réaction à une agression avec accumulation de muco-poly-saccharides, constitution de lésions dégénératives suivies d'une réparation avec cicatrice fibreuse parfois calcifiée. Ici, le dépôt de collagène se fait de façon souvent anarchique, les fibres étant altérées. La proline est augmentée au dépens de l'hydroxy-proline (chez le lapin, EBEL et Coll.), contrairement à ce que nous avons vu pour le vieillissement du collagène artériel. On peut tenter de trouver une explication à ces différences entre le collagène sénescent et le collagène sclérotique; en effet, si le premier est la conséquence d'un ralentissement métabolique général, le second traduit la réponse à une agression perturbant tout le métabolisme artériel.

Le défaut d'oxygénation que l'on rencontre au cours de l'artériosclérose est peut-être responsable de la réduction de l'hydroxylation de la proline, qui entraînerait "la formation d'une molécule de tropocollagène pauvre en hydroxy-proline, donc plus instable par manque de liaisons hydrogène". Cette hypothèse d'EBEL du manque de cohésion moléculaire expliquerait "l'infiltration de substances exogènes et l'agression de la molécule de tropocollagène par les agents lytiques déversés entre autre par les lysosomes". (EBEL).

Le collagène articulaire, comme au niveau des artères, subit une involution au cours de la sénescence. Sa composition est semblable, en particulier, l'hydroxy-proline y est en abandonce ainsi que le glycocolle (1/3 des acides aminés). Sa sécrétion par les chondrocytes se fait sous forme de chaînes polypeptidiques libres qui se polymérisent dans le milieu extra-cellulaire. Le vieillissement à l'échelon moléculaire et fibrillaire est identique à ce que nous avons vu précédemment. Mais la molécule nouvellement formée par un chondrocyte a les mêmes propriétés chez les animaux jeunes et les animaux âgés. Le ralentissement de l'anabolisme collagénique est une des conséquences de la diminution du nombre des cellules. La formation des molécules de collagène jeune diminue, pendant que le collagène plus ancien s'accumule car son catabolisme est très lent.

Mais les modifications biochimiques du tissu articulaire sont moins bien connues qu'au niveau vasculaire (il est ici difficile de faire la part du temps et des agressions). Il a été montré que les salicylates inhibent la dégradation du complexe chondro-protéines-polysaccharides. Ceci justifierait l'emploi préconisé par certains de l'aspirine ou du salicylate de soude pour prévenir le vieillissement articulaire.

2-3 - Les mécanismes du vieillissement cellulaire et moléculaire.

Un grand nombre d'auteurs font intervenir le rôle des radicaux libres (oxydants en particulier) qui créeraient des ponts intermoléculaires, en particulier au niveau du collagène.

Les tissus humains vieilliraient comme le caoutchouc. Les radicaux libres naissent dans tous les matériaux entreposés qui vieillissent (caoutchouc, cuir) (4). A vrai dire, le corps humain est en constant remaniement, mais les molécules qui le constituent ont une durée de vie très longue. Les radicaux libres peuvent donc créer des ponts sur les molécules d'A.D.N., les lysosomes, le collagène, dont les vitesses de renouvellement sont lentes.

Les altérations cyto-génétiques et cyto-chimiques ainsi

produites peuvent entraver les mécanismes de reproduction cellulaire.

L'hypothèse d'HARMAN suivant laquelle les effets des radiations ionisantes et de la sénescence seraient comparables a amené à utiliser des produits anti-radiations (Mercaptopurines), qui semblent efficaces, mais les travaux à ce sujet sont encore trop récents.

D'autres produits, comme les vitamines A et surtout E ont été essayés, ils semblent plus efficaces. La vitamine E qui évite l'oxydation des graisses pourrait être utilisée chez l'homme d'autant que certaines manifestations de la sénescence, en particulier musculaire, sont très comparables aux manifestations cliniques de la carence en vitamine E.

Des anti-oxydants comme le B.H.T. (di-ter-butyl-hydroxy-toluène) et l'éthoxyquine (1, 2, dihydro-6-éthoxy-2-2-4-triméthyl-quinoline), peu toxiques et déjà utilisés dans la protection du caoutchouc sont déjà ajoutés dans l'alimentation d'animaux dont ils augmentent la longévité moyenne mais non l'âge maximum de vie.

Les dépôts lipidiques observés dans les cellules des vieillards (au niveau du coeur, du cerveau en particulier) pourraient être le résultat de peroxydation des lipides.

A côté de ces facteurs biochimiques de sénescence cellulaire, citons l'hypothèse de l'intervention d'anticorps en particulier d'auto-anticorps dont on connaît l'augmentation au cours du vieillissement.

MEDAWAR a montré que l'élimination des gènes nocifs diminue au cours de l'existence augmentant ainsi la vulnérabilité de l'individu et permettant un vieillissement en s'opposant à la tendance à vivre plus longtemps de l'organisme.

A côté de ces causes intrinsèques, génétiques, de vieillissement, interviennent des facteurs extrinsèques : le hasard, les phénomènes pathologiques et l'environnement qui sont intimement liés.

Une théorie mathématique a été élaborée par GOLDMANN (45) qui pense que les systèmes de contrôle des organismes vivants sont de plus en plus sujets à des erreurs dues au hasard, "par accroissement du bruit de fond" de ces systèmes. On sait qu'une information répétée un grand nombre de fois atténue le bruit de fond. Si le nombre de cellules de contrôle (du système nerveux par exemple) diminue, le bruit de fond augmente.

Par ailleurs si les erreurs sont dispersées, il est très difficile de les corriger, ce qui entraîne des modifications métaboliques irréversibles.

Cette réduction de l'activité des systèmes de contrôle s'accompagne d'une désorganisation progressive de l'organisme avec les conséquences que l'on connaît : diminution de l'activité, perte d'efficacité, diminution de l'adaptativité, diminution de la rapidité des contrôles homéostasiques ce qui explique la dispersion des résultats des mesures des constantes physiologiques au cours du vieillissement.

II - LES THERAPEUTIQUES PROPRES AU VIEILLISSEMENT.

1. Introduction et historique.

L'involution progressive des grandes fonctions physiologiques au cours de la sénescence s'accompagne d'une diminution des capacités d'adaptation aux agressions. Cet accroissement de la vulnérabilité aboutit à la mort (STREHLER).

Ce processus mystérieux qui fait que tout organisme vivant est destiné à mourir un jour atteint les individus de façon très inégale. En effet, si l'on considère comme normal que la vie cesse à un moment donné, on peut chercher à en reculer au maximum l'échéance. La durée potentielle de vie serait de 120 ans. Cette longévité maximale, spécifique de chaque espèce, correspond à environ six fois la période de développement. Il est impossible d'espérer dépasser ce stade maximum de vie (sauf dans de très rares exceptions).

L'espérance de vie à un âge donné est le nombre d'années, le plus probable, que le sujet puisse vivre, ceci calculé en moyenne sur un groupe d'individus donnés. Alors qu'elle était à la naissance d'une trentaine d'années sous l'Empire Romain, elle est pour un garçon né en 1970 de 75 ans et pour une fille de 85 ans.

En fait, si le nombre de vieillards a considérablement augmenté, le nombre de sujets les plus âgés est resté sensiblement constant. L'amélioration de l'espérance de vie est le résultat de la diminution considérable de la mortalité infantile; les sujets qui atteignent l'âge adulte sont beaucoup plus nombreux; si la médecine a considérablement amélioré l'espérance de vie des sujets adultes, par le traitement des maladies, elle est encore relativement impuissante à s'opposer aux phénomènes de vieillissement.

Selon G. TORRIS (91), la sénescence participe de deux phénomènes :

- L'un, inconnu, qui "amène un jour la vie à s'arrêter". Ce processus non spécifique de la vieillesse débute lorsque l'organisme a

terminé sa croissance et évolue suivant une fonction exponentielle dont l'asymptote tend vers zéro, ce qui explique que la longévité puisse parfois dépasser 120 ans.

- L'autre, en voie d'être connu, qui est "l'usure acquise évitable", traduction des erreurs qui s'accumulent et entraînent de multiples perturbations.

Ces "erreurs" physiologiques et métaboliques dépendent, soit comme le premier phénomène de facteurs génétiques, soit de facteurs du milieu extérieur.

Il est regrettable que le thérapeute ne puisse pas encore agir sur le premier phénomène, par contre, au niveau de l'"usure" métabolique, une meilleure connaissance des phénomènes cellulaires et biochimiques du vieillissement permet d'envisager des thérapeutiques efficaces.

Or, si l'on sait traiter, du moins partiellement les maladies du vieillard (comme pour l'adulte), on ne possède pas encore de traitements spécifiques du vieillissement cellulaire et de l'organisme qui soient vraiment efficaces.

Depuis longtemps, un certain nombre d'hypothèse sur le vieillissement ont été émises avec leurs déductions thérapeutiques; nous envisagerons ici ces différents traitements spécifiques de la sénescence.

La médecine empirique n'a pas attendu de connaître la physio-pathologie pour tenter de guérir les différents maux atteignant l'homme; depuis toujours ce dernier a tenté de se soustraire au vieillissement et d'augmenter sa longévité.

DE PORTU cite un des plus anciens documents sur ce sujet, un papyrus égyptien découvert en 1875 par EBERS, où les médecins égyptiens recommandent comme moyen de rajeunissement, l'ingestion de glandes d'animaux jeunes et sains. On voit ici que les principes de l'opothérapie de la sénescence étaient déjà établis depuis l'antiquité.

D'autres thérapeutiques ont été proposées par les anciens;

ARISTOTE et HIPPOCRATE pour qui l'alcoolat de Romarin était souverain; le Gingembre et le Cassis étaient réputés au Moyen-Age. Plus près de nous, l'Elixir de Longue Vie (Teinture d'aloès composée, gentiane, badiane, rhubarbe, safran et thériaque) n'a été supprimé du Codex qu'en 1949.

Citons enfin la Fontaine de Jouvence avec son mythe de l'eau purificatrice qui depuis toujours n'a cessé de hanter les philosophes, les alchimistes et les sorciers. Cette Fontaine de Jouvence a été une des bases des civilisations tant Asiatiques qu'Africaines qu'Européennes. Nous ne pouvons détailler ici la part du philosophique et du réel de l'eau de jouvence qui ne semble pas avoir encore été inventée, hormis, peut-être par certaines religions (métempsychose du Bouddhisme et du Brahmanisme, vie éternelle du Christianisme, par exemple).

2 - Les thérapeutiques Tissulaires et Cellulaires.

Les traitements modernes de la sénescence ont longtemps été marqués par l'hypothèse de base la plus en vogue à la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle, selon laquelle l'origine du vieillissement était glandulaire.

Dès 1856, un des pionniers de la biologie cellulaire, VIRSCHOV, en Allemagne a démontré l'origine cellulaire des maladies qui commencent par envahir et altérer les cellules avant de gagner l'ensemble de l'organisme. Ses études sur les modifications observées dans les cellules du sujet âgé sont les premières que l'on possède.

Puis BROWN-SEQUARD en 1869 fit des essais thérapeutiques à l'aide de suc testiculaire de bélier qu'il s'injectait, par voie sous-cutanée. Les résultats, d'après lui, furent fort concluants; en effet, il écrivait : "J'ai 72 ans, ma vigueur générale a diminué notablement au cours des dix dernières années. Il me fallait m'asseoir après une demi-heure de travail debout et je sortais épuisé de mon laboratoire. Aujourd'hui, et depuis la 2ème et surtout la 3ème injection, tout cela a changé et j'ai regagné au moins toute la force que je possédais il y a nombre d'années. Le travail expérimental me fatigue fort peu maintenant".

Les résultats de ce premier essai scientifique de thérapeutique tissulaire peuvent être expliqués de multiples façons; la présence d'hormones androgènes dans l'extrait testiculaire de bélier utilisé par ce chercheur est peut-être responsable de l'effet anti-asthénique allégué. Quant à l'hypothèse d'une action cellulaire vraie sur le vieillissement, il ne semble pas que BROWN-SEQUARD l'ait vérifiée; il ne parle pas de l'action à long terme sur les signes objectifs du vieillissement, par exemple sur la trophicité cutanée. En effet, l'étude n'a porté que sur des faits subjectifs.

Cette thérapeutique n'a en tous cas pas atteint son but car l'auteur est mort cinq ans après.

Il y a vingt cinq ans, VORONOFF a tenté de greffer des testicules de singes aux vieillards. L'échec retentissant obtenu

peut être expliqué par le rejet immunologique des greffes.

A la suite des travaux de VIRSCHOV, CARNOT et A. CARREL (1910 - 1912) ont étudié la survie des cellules en culture. Ils ont pris des cellules qui présentaient des signes de mort imminente (arrêt des mitoses de multiplication, activité cyto-électrique réduite) et les ont mises en contact avec des cellules embryonnaires vivantes; ils ont constaté que les cellules en voie d'extinction retrouvaient une activité électrique, recommençaient à se multiplier, ce qui témoignait de la reprise de leur vitalité.

A. CARREL, qui peut être considéré comme le père de la thérapeutique cellulaire, suppose que l'extrait embryonnaire possède une "cyto-activité" due à des "tréphones de croissance", qui existent en grande quantité dans l'embryon de poulet.

Reprenant les travaux de A. CARREL et de ses prédécesseurs, L. BINET a promu en France les thérapeutiques embryonnaires qui agiraient également par leur pouvoir androgénique sur la régénération cellulaire et l'amélioration de l'état général.

Des organes sont prélevés sur les embryons de poulets, de bovidés (vers le 5e ou le 7e mois de gravidité) ou sur des moutons dès la mise bas. Les organes prélevés sont le foie, le coeur, les reins, l'hypothalamus-hypophyse, l'épiphyse, la muqueuse gastrique et la moelle épinière.

Les extraits, soit mono soit polyorganiques sont préparés par broyage de sorte que les particules aient moins de 1 mm. Ils peuvent être injectés, soit immédiatement, par préparation extemporanée, soit après lyophilisation (congélation à - 70° C et dessication sous vide); les injections sont très bien supportées, indolores et ne donnent pas de réactions secondaires.

Il est préférable dans l'ensemble d'utiliser des embryons de poulets ou de bovins; en effet, il semble que leur excellente tolérance soit expliquée par la faible différenciation de ces tissus embryonnaires.

MARTY ainsi que LAMBERT (2) pensent que l'extrait total d'embryon lyophylisé (alterné avec l'extrait placentaire lyophilisé)

possède une action eutrophique de réparation tissulaire, osseuse, améliore l'état général, la force musculaire, élève le métabolisme de base; son efficacité sur le psychisme participe beaucoup de l'effet placebo.

La méthode des cellules fraîches de NIEHANS est très voisine de la précédente. Cette cellulothérapie a été remise à l'honneur en Suisse par cet auteur qui fait des injections d'émulsions d'organes prélevés sur des foetus animaux immédiatement après l'abattage. Elle aurait la propriété de revitaliser les tissus malades ou vieillis. En effet NIEHANS et d'autres auteurs l'ont utilisée dans certaines maladies comme les artérites des membres inférieurs où de très bons résultats auraient été obtenus, là où toutes les autres thérapeutiques avaient échoué.

NIEHANS, qui affirme avoir obtenu les mêmes résultats avec des injections d'extraits d'organes frais ou desséchés, en déduit que le principe actif n'est pas la cellule en elle-même.

Les études de rejet de greffes cellulaires, et en particulier celles de BAUER ont prouvé que l'organisme réagit vis-à-vis des cellules comme pour tout corps étranger . Les cellules sont rapidement détruites avant même qu'elles aient eu le temps d'avoir une activité cellulaire propre. Ceci amena THEURER et RIETSCHEL à suggérer que la destruction des cellules par l'organisme receveur libérait certains composés qui auraient ces propriétés eutrophiques et réparatrices chez le vieillard. En fait aucun de ces produits n'a encore été isolé et caractérisé, laissant cette hypothèse non vérifiée.

L. BINET et BETOURNE (25) ont démontré expérimentalement l'effet androgénique de l'extrait embryonnaire de poulet sur la crête du chapon. Les essais effectués sur un certain nombre de vieillards ont montré une "amélioration certaine de l'état psychique de la force musculaire, et dans un cas de la vitesse de cicatrisation d'un ulcère de jambe".

GIOANNI et PEUCHOT (2) faisant le point de ces thérapeutiques cellulaires par voie parentérale insistent sur les dangers de

ces traitements. En effet, les produits injectés risquent de transmettre des maladies infectieuses. Malgré la surveillance vétérinaire particulièrement soigneuse à laquelle sont soumis les animaux destinés à la préparation de ces produits, il a été démontré qu'ils sont parfois porteurs de Bacilles Tuberculeux (Bovins) mais surtout de Brucelles et de Salmonelles. Ces auteurs pensent que près des deux tiers des bovidés hébergeraient des Salmonelles dans leur hypophyse. Par ailleurs, ils signalent des réactions allergiques dont la fréquence croît avec la répétition des injections, par sensibilisation de l'organisme aux antigènes protéiques apportés. Ceci pourrait expliquer que certains malades aient développé des affections vasculaires peut-être d'origine allergique (sensibilisation à des antigènes d'organe, proches immunologiquement).

JUSSEK et ROSCHER (50) citent les études de GRUEBER en 1965 chez le rat; il a obtenu après injection de cellules foetales un ralentissement de l'évolution de la néphrite au Salvarsan. Par contre, la glomérulonéphrite expérimentale du rat de MASUGI répond à l'injection de cellules foetales par une aggravation lorsque le traitement est appliqué au stade aigu alors que l'on obtient une rémission lorsque l'injection est faite au stade chronique (VORLAENDER, FITTING, GIERLICH, 1954).

Toujours chez le rat, ces auteurs ont fait des injections intra-péritonéales d'un homogénat de tissus du Système Nerveux Central obtenant un allongement de la durée de vie moyenne et prolongeant la régénération des axones après section de la moelle épinière.

Chez l'homme, KUHN et KUECHEL (1954) après injection de cellules placentaires, ont obtenu une diminution des taux de cholestérol des béta-lipo-protéines et des béta-globulines; mais cette activité métabolique n'indique en rien que le produit injecté est actif contre les phénomènes du vieillissement. 33 sujets atteints de maladie de Parkinson ont reçu des injections d'extrait de noyaux gris centraux; JUSSEK et Coll. (50) ont obtenu 25 améliorations temporaires et 8 améliorations persistantes. Ce phénomène d'épuisement de l'effet thérapeutique est dû, soit à une "posologie" insuffisante, soit plutôt à l'apparition d'anti-corps après l'injection

de cellules étrangères; cette dernière hypothèse supposerait la suppression immunologique, ce qui est, bien entendu, impossible tant que l'on n'a pas de traitement immunologique spécifique.

FILATOV en 1933 à Odessa étudia la survie de cellules placentaires humaines dans des conditions de vie défavorables. Il découvrit des "Biostimulines"qui étaient capables de stimuler la régénération cellulaire. Ces biostimulines sont introduites dans l'organisme par implantation de tissus amniotique ou placentaire.

L'eutrophie générale, l'amélioration de l'appétit, de la trophicité cutanée, de l'asthénie, de la force musculaire, de la vue, de l'audition, etc... ont été décrites par beaucoup d'auteurs (BINET et Coll., MARTY, LAMBERT) qui insistent sur certaines contre-indications, en particulier l'hypertension artérielle et les troubles coronariens.

La nature même de ces biostimulines n'a pu être définie avec précision. FILATOV a démontré que les extraits placentaires ou amniotiques gardaient leurs propriétés malgré une stérilisation à 120° C, ce qui prouvait que les principes actifs n'étaient pas des enzymes. Par ailleurs, l'ultracentrifugation ne les altère pas (éliminant ainsi une nature protéique).

Aux U.S.A., l'hypothèse de l'action d'acides dicarboxyliques n'a pu être vérifiée.

C'est ainsi qu'en 1954, BICKEL refusait une valeur quelconque à la thérapeutique tissulaire car "cela tient non seulement au manque d'objectivité de beaucoup de travaux ... mais plus encore à ce que la thérapeutique tissulaire s'adresse avant tout aux maladies chroniques dont chacun connaît l'évolution capricieuse, les aggravations imprévues et subites mais aussi les extraordinaires redressements occasionnels".

GIOANNI et PEUCHOT (2) concluent ainsi : "pendant plusieurs années nous avons utilisé les extraits placentaires et embryonnaires dans un hospice d'une centaine de lits. Nous n'avons jamais eu l'impression d'une efficacité quelconque"(1969).

Parmi les thérapeutiques tissulaires, on peut citer ici le

Principe Anti-Toxique Polytissulaire (P.A.T. ou Patelen*), particulièrement étudié par notre Maître le Professeur M. PERRAULT (63), ainsi que par Madame A.R. RATSIMAMANGA et Coll. (68).

Dès 1926, SATO au Japon, isolait du foie un principe : l'hormone Anti-Toxique ou Yakriton, qui se révéla capable de protéger l'animal contre la toxicité de divers composés chimiques ou microbiens.

Les travaux de Mme RATSIMAMANGA reposent sur l'hypothèse selon laquelle un grand nombre de tissus possèdent ce principe anti-toxique, en particulier, le cerveau, le foie et "les tissus frontières : peau, muqueuse digestive et respiratoire ainsi que le Système Réticulo Endothélial (rate en particulier)".

La préparation du P.A.T. se fait par extraction en parties égales de tissus cérébral, splénique, hépatique et cutané sur des organes prélevés dès la mise à mort des embryons ou des animaux après la mise bas. Les études cliniques ont prouvé l'innocuité de cette thérapeutique qui s'administre par voie Intra-Musculaire d'abord puis en traitement d'entretien par voie buccale. Les résultats sont assez rapides, particulièrement sur l'amélioration de l'état général, de l'humeur, la disparation de l'asthénie avec une normalisation des relations sociales.

"L'action du P.A.T. n'est pas le fait d'une substance spécifique ..., mais celle synergique d'un ensemble de corps. Il s'agit d'acides aminés indispensables, de vitamines du groupe B, des métabolites d'hormones stéroïdiques et surtout des dérivés d'acides nucléïques". (RATSIMAMANGA).

Citons l'effet diurétique parfois obtenu avec ce composé, en particulier au cours des hépatites (CACHIN et Coll.). Si le P.A.T. n'est pas un produit miracle, on peut néanmoins dire que son efficacité est certaine en gériatrie. DEMIOT et BLANCHARD qui l'ont étudié sur 50 vieillards à l'aide de critères subjectifs (appétit, force, tonus, sommeil) et objectifs (poids, Pression Artérielle, Numération globulaire, Glycémie, Urée sanguine) donnent la proportion de 54% (27 cas) de très bons et bons résultats et 46% (23 cas) de résultats moyens, médiocres ou nuls. L'action sur

la courbe de poids est le plus souvent nette alors que l'effet sur l'appétit ou le sommeil est plus discutable.

Comme le dit A. GOSSET, "Si le P.A.T. ne guérit pas les cirrhoses et n'ôte pas les ans aux vieillards, il ne faut pas pour autant le ranger dans le domaine des placebos. C'est une thérapeutique adjuvante précieuse pour les états en face desquels nous sommes singulièrement démunis de moyens thérapeutiques, sinon en nombre du moins en valeur".

Une des grandes qualités que l'on peut reconnaître à ces thérapeutiques tissulaires ou cellulaires, réside dans l'amélioration subjective, psychologique, constatée chez le vieillard. Mais ici intervient, non pas le médicament seul, mais "l'acte thérapeutique"; "la façon de donner vaut mieux que ce que l'on donne" prend ici plus qu'ailleurs toute sa valeur.

3 - Les essais de stimulations par "anti-corps".

A côté des thérapeutiques tissulaires et cellulaires, des "sérums cyto-toxiques" ont été essayes. METCHNIKOFF, le premier en 1900, proposait de stimuler le système réticulo-endothélial de l'organisme du vieillard par de tels sérums cyto-toxiques. Ces composés étaient obtenus par injections mono ou pluri-organiques à des animaux (principalement le cheval) qui développaient des anti-corps sériques; ces techniques, immunologiques avant le mot, furent rapidement abandonnées car les accidents qu'elles entraînaient étaient fréquents.

En 1938, BOGOMOLETZ, reprenant les travaux de METCHNIKOFF, créa un "sérum anti-réticulo-endothélial" (ou "sérum anti-réticulo-toxique") préparé par injections au lapin d'antigènes extraits de rate et de moelle osseuse humaines.

D'abord utilisé dans les maladies du tissu collagène et les rhumatismes chroniques, il a été ensuite employé chez le vieillard.

Si les Russes ont affirmé qu'il possédait de réelles propriétés rajeunissantes, les avis sont très partagés et dans l'ensemble on peut seulement retrouver une diminution de l'asthénie physique et psychique (BINET et BETOURNE (25)) mais dans laquelle l'effet placebo entre pour une part très probablement dominante.

On peut rapprocher de ces travaux le "Sérum orthobiotique" de BARDACH qui est très comparable.

"Ces méthodes développées en marge de la médecine officielle échappent à nos techniques d'investigations classiques et sont dépourvues de toute posologie classique. Elles ont le grand avantage de posséder quelque chose de mystérieux qui attire puissamment certains malades et qui déroute le médecin" (GIOANNI et PEUCHOT (2)).

4 - La chimiothérapie.

4-1 - La Procaïne.

Utilisée depuis le début du siècle comme anesthésique local, la procaïne a été prônée pour la première fois en gériatrie par Madame ASLAN en 1956 à l'Institut de Gériatrie Parhon de Bucarest, En fait, les premières applications de la procaïne (ou novocaïne), en dehors de l'anesthésie locale, ont été faites en 1937 par LERICHE qui pratiquait des injections intra-artérielles de ce produit chez des malades porteurs d'artérite des membres inférieurs avec claudication intermittente. Il empêchait, par l'action sympatholytique de la procaïne, les spasmes artériels. Quelques années plus tard, HAZARD établit les propriétés pharmacologiques complexes de la procaïne (rappelées par OURY et DUCHE (62)) :

- action ganglioplégique au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques.
- action sympatholytique non adrénolytique mais anti-adrénalinogène (paralysie des mécanismes adrénalino-sécréteurs).
- action parasympatholytique.
- action anti-histaminique forte.
- action euphorisante.

Ce sont ces multiples propriétés pharmacologiques qui ont incité OURY et DUCHE vers 1946 à utiliser la procaïne associée ou non à l'atropine, par voie Intra-Veineuse, dans les spasmes douloureux digestifs, cardiaques ou respiratoires. Déjà, à cette époque, ils remarquaient qu'en dehors du rôle local de la procaïne, cette dernière possédait "une action équilibrante et eutrophique générale rapidement constatée chez le malade".

C'est Madame ASLAN à Bucarest qui, reprenant les travaux précédents,a utilisé la procaïne en gériatrie dans un but eutrophique. Elle a employé une procaïne associée à divers corps dont l'acide Para-Amino-Benzoïque et l'Acide Benzoïque (GEROVITAL* ou NOVOCAINE FACTOR H3) (11 - 12).

Des études sur l'animal ont été menées parallèlement aux essais cliniques à Bucarest. Chez le rat, les Roumains ont mis en évidence une plus grande résistance physique après traitement par

la procaïne H3. Par contre, si la longévité des mâles est allongée, celle des femelles n'est pas influencée. Anatomiquement, les rats traités présenteraient moins de changements morphologiques des muscles squelettiques, du myocarde que les animaux témoins.

L'étude de plusieurs dizaines de milliers de cas par l'équipe de Mme ASLAN a confirmé l'utilisation très vaste qui peut être faite du GEROVITAL*. Chez l'homme, outre les maladies comme l'asthme les ulcères gastro-duodénaux, les artérites, où les injections sont faites par voie Intra-Veineuse ou Intra-Artérielle; la sénescence représente une indication élective du GEROVITAL*. Les résultats sont bons dans les altérations vasculaires du Système Nerveux Central : maladie de Parkinson, Syndrome Pseudo-Bulbaire, Syndrome Cérébelleux, épilepsie par artériosclérose, où les améliorations sont, paraît-il, spectaculaires; de même, les accidents vasculaires cérébraux définitifs (hémiplégie par exemple), voient leurs séquelles s'améliorer ...

La régression des perturbations de la sénescence atteignant la peau et les phanères est spectaculaire : disparition des taches pigmentaires cutanées, recoloration des cheveux, disparition de l'alopécie, guérison des psoriasis, eczéma, vitiligo, lichen plan, etc...

En ce qui concerne les rhumatismes dégénératifs, ces auteurs font état de 28% de guérisons complètes et 61% d'améliorations. Ces résultats sont surprenants, s'ils concernent des arthroses (gonarthrose, et coxarthrose), et n'ont jamais été observés ailleurs. De même, ils signalent une reminéralisation osseuse.

L'incidence sur la mortalité du vieillard a montré, en Roumanie, sur un groupe traité et pendant une période donnée, une mortalité de 10% alors que pour un groupe témoin elle était de 30% . Mme ASLAN qui recommande de tester la sensibilité des sujets par une injection Intra-Dermique (allergie rare : 0,04%) préconise la posologie suivante : 100 mg trois fois par semaine pendant plusieurs années, avec un arrêt de quelques semaines de temps en temps.

Cet auteur discute l'effet "Vitamin-like" de ce produit qui semble agir de façon proche de la Vitamine E. La procaïne stimulerait

le Système Nerveux Végétatif améliorant ainsi la trophicité des organes (conformément aux études de LERICHE). Par ailleurs, il existerait un effet stimulant des réactions enzymatiques de la glycogénation au niveau du foie.

De plus, il est certain que l'effet psychologique du traitement est important; le simple fait que ces patients reçoivent des soins, des injections, que le personnel leur porte un intérêt, a certainement un rôle dans leur amélioration générale.

OURY, DUCHE et TIXIER (62 - 90) reprenant les travaux de Madame ASLAN en 1958 utilisent une procaïne pure à 1% : 10 cm^3 trois fois par semaine; chez les 30 malades ainsi traités, ils ont obtenu dans 1/3 des cas, une amélioration fonctionnelle. En 1959 ces auteurs commencèrent d'utiliser une procaïne vitaminée et magnésienne (GERONTIX*).

Le magnésium, dont le taux baisse dans les cellules cérébrales, le rein, les muscles, etc..., au cours du vieillissement (L. BINET) est un facteur important de fonctionnement cellulaire, en particulier en ce qui concerne le métabolisme énergétique. Or il a été démontré que l'assimilation de cet ion était meilleure si l'acide qui le supporte a un poids moléculaire élevé et qu'il possède une fonction aminée; l'acide Paraamino-Benzoïque et l'acide Pantothénique ont été retenus. L'acide Paraamino-Benzoïque est un métabolite de la procaïne; il est donc logique de le choisir comme support de l'ion magnésien; l'acide Pantothénique, vitamine hydrosoluble, a montré une activité particulière sur la longévité de la drosophile qui est double de celle observée chez les animaux témoins. GARDNER a observé les mêmes phénomènes chez la souris et le rat blancs. (Rappelons que l'acide pantothénique est un des principaux constituants de la gelée royale des abeilles). Déjà L. BINET, avec le pantothénate de Calcium, seul obtint de bons résultats.

Quant à la procaïne, les études physiologiques en France, ont montré que chez le rat, la prolongation de la vie est en moyenne de 27%, ce qui correspondrait à environ 12 années de vie chez l'homme (Mme BERGER 1960). Mme TENNEMBAUM et Melle VERON en 1961 ont démontré chez le rat une augmentation de la résistance à la noyade de 27% et un gain de poids de 5,55% .

TIXIER pense que "procaïne et magnésium ont des actions similaires et additives (...), qui plus est, le groupe aminobenzoïque de la procaïne et l'acide pantothénique constituent des vecteurs électifs du magnésium à travers la barrière cérébroméningée et accroissent son pouvoir de fixation sur la cellule nerveuse".

Les études cliniques de OURY et Coll. de cette Procaïne Vitaminée Magnésienne furent assez favorables avec 55% de très bons ou excellents résultats, 20% de résultats bons ou moyens, 25% d'états stationnaires. Dans les meilleurs cas, l'amélioration de l'activité physique était manifeste, le psychisme et en particulier les relations sociales se normalisaient; la repigmentation capillaire et la reprise d'une certaine activité sexuelle étaient associés à une élévation de l'élimination urinaire des 17 Céto-Stéroïdes.

Les études en double aveugle de LONG et GISLASON ne sont pas aussi optimistes, n'accordant à la procaïne qu'un effet tonique et revitalisant mais de durée restreinte.

RIFFAT (75), après utilisation d'un produit à base de procaïne et d'extrait placentaire, donne pour 61 malades, 39 échecs (63,9%), 13 résultats sur les troubles psychiques (21,3%), 9 améliorations de l'état général (15%). Les effets étant passagers et dissociés, il conclut : "ces résultats très modestes ne recoupent absolument pas les affirmations des auteurs Roumains".

Les avis des auteurs Anglo-saxons sur la procaïnothérapie sont encore plus partagés. P. LUTH (57) a utilisé différentes préparations de procaïne, soit seule, soit associée à des vitamines ou des hormones gonadiques. Il a constaté un effet eutrophique sur la peau ainsi qu'une repigmentation des cheveux gris; il déconseille d'utiliser ces produits dans les maladies articulaires (du moins à la période aiguë). S'il n'a constaté aucun effet dans les démences séniles, par contre, il a obtenu une amélioration des symptômes mineurs de l'artériosclérose cérébrale : céphalée, bourdonnements d'oreilles, etc... Sans trouver de différence notable entre les différentes préparations procaïniques, cet auteur insiste sur l'importance de l'amélioration psychologique, de l'asthénie psychique

en particulier, dont l'importance peut être liée à la qualité technique des soins dont sont entourés ces malades (associés à une campagne de presse très favorable à ce produit).

FEE et CLARK (41) ainsi que BERRYMAN, FORBES et SIMPSON-WHITE (46), ont fait une étude en double aveugle de la procaïne (en suivant la technique de Mme ASLAN). Hormis un effet psychologique certain, ces auteurs ne notèrent aucun effet démonstratif.

Reprenant les travaux Anglo-Saxons faits sur ce sujet, ABRAMS et Coll. (7) en 1965 constatent que si les avis sont nettement défavorables vis-à-vis de la procaïne, aucun auteur n'a utilisé le produit fabriqué en Roumanie (solution à 2% d'hydrochloride de procaïne additionnée d'un certain nombre de produits dont certains ne sont pas caractérisés).

Ces auteurs ont étudié en double aveugle les effets psychologiques de cette Procaïne Européenne, comparée à une Procaïne Américaine pure. Ils ont trouvé que les malades qui avaient reçu la procaïne européenne avaient été plus améliorés que ceux qui avaient reçu la procaïne américaine, la différence entre les deux groupes étant statistiquement significative. Ils concluent très prudemment que "le médicament européen a des effets bénéfiques sur le fonctionnement psychologique et mérite une étude plus approfondie".

Parallèlement, l'équipe de GORDON (46) s'est attachée à vérifier les effets physiologiques de la Procaïne Européenne en la comparant à la Procaïne Américaine pure (toujours en double aveugle).

Ces auteurs pensent que les ions contenus dans la préparation de Mme ASLAN (en particulier les Bisulfites) pourraient avoir une activité que ne possède pas la Procaïne Américaine.

Après une étude très complète, tant biochimique que physiologique, ils concluent que les seules différences entre les deux procaïnes portent sur le taux d'excrétion des 17 Céto-Stéroïdes et la vitesse de conduction du nerf cubital (qui est accélérée par les deux thérapeutiques); on sait cependant la prudence avec laquelle il faut interpréter deux vitesses de conduction nerveuse chez un même malade.

Quant au taux d'excrétion urinaire des 17 Céto-Stéroïdes, qui est abaissé dans le groupe traité par la Procaïne Européenne, ces auteurs émettent les hypothèses suivantes : soit une réduction de la sécrétion, soit une augmentation de l'utilisation périphérique de ces hormones. Ils concluent que l'intérêt de l'une ou l'autre préparation n'est pas prouvé et que leurs résultats "ne justifient pas l'utilisation de ces procaïnes comme traitement eutrophique du vieillard".

On voit donc que les avis sont très divergents quant à l'intérêt de la procaïne en gériatrie, selon que l'on est d'un côté ou de l'autre de l'Atlantique et de la Manche. Citons une étude de RIU et Coll. (76), qui ont utilisé le GERONTIX* dans le traitement des presbyacousies et certaines surdités de l'oreille interne. Si l'on tient compte des seuls critères objectifs audiométriques, ils ont obtenu 66% de résultats favorables et 34% d'échecs.

Au total, il est probable que le traitement par la procaïne n'est pas aussi souverain que l'école Roumaine le prétend; on peut néanmoins lui reconnaître une absence de toxicité presque totale et une action psychologique non négligeable, même si elle est proche de l'effet placebo.

4-2 - Les sulfamides.

L'idée du traitement du vieillissement à l'aide des sulfamides repose sur une découverte de DOMAGK qui faisait une étude systématique de l'effet carcinogène de différentes molécules sur l'animal. C'est ainsi qu'il a découvert que la SULFADIAZINE administrée à des animaux âgés leur procurait un certain rajeunissement.

L'étude qui a ensuite été faite sur une grande échelle a permis de constater que les animaux traités avaient un poil de meilleure qualité, une disparition de l'ankylose sénile et une régression fréquente des cataractes que les animaux âgés présentent souvent.

L'effet sur la durée de vie de différentes espèces animales a semblé appréciable à cet auteur.

Reprenant les études de DOMAGK, Ch. HACKMANN en 1958 a donné une dose standard de 0,50 g. de sulfadiazine à des chiens âgés. Les résultats obtenus ont été très démonstratifs, aussi bien sur les signes du vieillissement que sur la durée de vie des animaux traités.

A la suite des études animales, H et Ch. HACKMANN ont traité des malades atteints de cataracte sénile; 12 sujets sur 14 ont constaté une amélioration de leur acuité visuelle.

L'efficacité de ce traitement (0,75 g. par jour en trois prises de 1/2 comprimé) a été vérifiée également par VOISIN et PAQUELIN dans un grand nombre de cataractes d'origines variées; les résultats ont été très satisfaisants puisque la moyenne de l'amélioration de l'acuité visuelle a été de 1,31/10 (au maximum 6/10 d'amélioration) alors que l'aggravation chez les témoins était de 1,70/10, ce qui montre bien l'intérêt de la sulfadiazine en ophtalmologie.

Il faut néanmoins remarquer qu'anatomiquement, les cristallins ne semblaient pas avoir été modifiés. L'amélioration dans 63% des cas a été suivie d'une rechute à l'arrêt du traitement.

Reprenant ces études, RAVINA (69-70 - 71-72) a utilisé la sulfadiazine associée aux vitamines B1, B6, B12. Les travaux de cet auteur chez l'animal et chez l'homme portent sur un grand nombre de sujets.

L'expérimentation animale chez le rat, mais surtout chez le chien a permis de vérifier l'absence de toxicité de ce traitement, même prolongé pendant plusieurs années.

Les études histologiques n'ont pu mettre en évidence de lésion toxique au niveau des organes de ces animaux dont l'aspect anatomique rappelait celui d'animaux plus jeunes, mais ne permettait pas d'affirmer l'existence d'un rajeunissement des tissus. Les chiens ont tous été améliorés et parfois de façon importante; le pelage reprend son aspect luisant et abondant à tel point que les poils ont parfois une longueur triple de la normale.

Dans un grand nombre de cas, le produit s'est révélé efficace dans l'asthénie génitale sénile des chiens qui retrouvaient une

vigueur et une fertilité inhabituelles pour leur âge, ces résultats ont été retrouvés par CHAVAND (thèse vétérinaire, 1969). (26 bis).

Si l'audition des chiens a été fréquemment améliorée, par contre, les résultats sur la vision (cataracte) n'ont pas été aussi bons.

Le poids a toujours été augmenté de 10 à 20%, l'existence des animaux étant prolongée de 2 à 3 ans par rapport aux animaux témoins.

D'autres animaux ont été étudiés par RAVINA, en particulier le cheval chez qui il a obtenu de surprenants résultats; en effet, outre une reprise de l'activité physique avec disparition des signes d'arthrose sénile, certains animaux ont retrouvé une puissance sexuelle avec fertilité qu'ils avaient perdue depuis plusieurs années pour certains.

Chez l'homme, RAVINA a retrouvé un certain nombre d'effets mis en évidence chez l'animal. La peau a repris sa trophicité, les cheveux se sont repigmentés (parfois de couleur différente de la teinte originelle).

De même, l'effet de ce traitement semble net sur les maladies articulaires du vieillard, lorsqu'il est associé à la thérapeutique salicylée, corticoïde ou par anti-paludéens de synthèse, "cette adjonction a certainement renforcé et accéléré d'une façon pratiquement constante les effets du traitement spécifique" (RAVINA).

L'amélioration psychique est, elle aussi, très nette, les sujets retrouvent une meilleure sociabilité; la disparition de la désorientation, des troubles du caractère, une reprise des capacités de raisonnement et la disparition de l'incontinence sphinctérienne attestent l'action cérébrale du produit. L'action sur la vision est assez discrète.

L'étude de RAVINA a été faite sur les vieillards nouvellement admis dans un service de gériatrie; l'effet bénéfique obtenu pourrait être dû au seul changement des conditions de vie; or, des sujets soignés de la même façon mais sans traitement sulfamidé n'ont

pas été améliorés. "Par ailleurs, un certain nombre de malades dont le genre de vie et le régime sont restés les mêmes, se sont montré très sensibles à l'action de ce médicament, celle-ci n'est pas constante, mais elle est parfois si nette qu'elle ne peut être contestée".

Le mécanisme d'action de la sulfadiazine n'est pas clair. Son action anti-infectieuse est peut-être à la base de son effet sur le vieillissement.

Si l'on prend des animaux "germ-free", le traitement ne modifiera en rien leur durée de vie; par contre, chez des animaux mis dans des conditions d'élevage normales, leur durée moyenne de vie sera plus longue s'ils sont traités.

Par ailleurs, on connaît la fréquence des infections chroniques respiratoires et urinaires chez le vieillard. Il est possible que la réduction de ces infections soit en cause; en effet, on constate que les sujets traités sont moins fréquemment infectés que les sujets non traités.

La sulfamido-thérapie a des effets qui sont parfois comparables à ceux des thérapeutiques hormonales. Ceci suggère une action hypophysaire ou hypophyso-surrénalo-gonadique. L'hypophysectomie chez l'animal supprime les effets de ce traitement, mais ceci n'est qu'une preuve indirecte de l'hypothèse de l'action à ce niveau de la sulfadiazine.

La toxicité de la sulfamidothérapie semble extrêmement faible; d'ailleurs, les traitements sulfamides anti-infectieux au long cours, les sulfamides anti-diabétiques, sont dans l'ensemble bien supportés même pendant plusieurs années, démontrant ainsi la bonne tolérance d'une semblable thérapeutique.

On peut néanmoins retrouver quelques rares allergies, à expression cutanée : eczéma, mais il s'agit très souvent d'un eczéma ancien subissant une poussée à cette occasion. Il est souhaitable de vérifier l'absence d'insuffisance rénale des sujets et de contrôler le fonctionnement du rein à intervalles réguliers. Quant au problème des leucopénies, elles paraissent très peu fréquentes, mais doivent être dépistées par des numérations de contrôle.

La préparation utilisée par RAVINA comporte des vitamines du groupe B, du Magnésium et du Pantothénate de Calcium. Les vitamines B1, B6, B12 ont, d'après cet auteur une action favorable sur les anémies, les lésions du système nerveux, etc... Nous avons déjà parlé du Magnésium (ici sous forme d'ascorbate) et du Pantothénate de Calcium qui agissent sur l'asthénie. Cette préparation complexe est commercialisée sous le nom de REVILAN*.

A quel âge faut-il administrer ce traitement ? Si la régression des altérations du vieillissement est possible, il est encore plus logique d'éviter leur apparition. Chez le chien, un traitement dès l'âge de 7 ans fait disparaître les premiers signes du vieillissement et "provoque chez l'animal un véritable rajeunissement. Ceci laisse penser qu'il y a lieu d'établir une prévention de la sénescence dès l'âge mûr." (RAVINA).

La posologie recommandée est de 500 à 750 mg. par jour, avec un arrêt de quelques semaines une fois par an environ.

Il est certain que la sulfadiazine doit être administrée pendant plusieurs mois pour obtenir des résultats durables, qui peuvent persister longtemps, même après arrêt du traitement si celui-ci a été suffisamment prolongé.

4-3- Les anabolisants et les thérapeutiques hormonales.

Que ce soit pour les glucides, les lipides ou les protides, le métabolisme comporte deux phases, l'une d'anabolisme, l'autre de catabolisme; la première, de synthèse moléculaire, la seconde de destruction, elles sont simultanées et continuelles; leur équilibre conditionne l'état nutritionnel de l'organisme.

La totalité des réserves protidiques sont situées dans les "tissus de structure" tels les os et les muscles; l'organisme ne dispose pas de réserves protidiques de sécurité, comme c'est le cas pour les glucides et les lipides. Le catabolisme et l'anabolisme protidiques se feront donc au dépens de ces tissus de soutien. En pratique, on appelle anabolisants les composés stimulant l'anabolisme protidique.

L'étude de la balance azotée renseigne sur l'état d'équilibre anabolique et catabolique; chez le sujet normal, les entrées et les sorties azotées sont égales. Lorsque la balance est négative, le sujet est en état de catabolisme, dans le cas inverse, l'organisme anabolise.

Les anabolisants positivent la balance azotée en réduisant l'excrétion d'azote et en favorisent sa fixation tissulaire.

Différentes méthodes permettent de tester l'activité anabolisante des substances chimiques; soit par l'étude des bilans azotés, soit par l'augmentation du poids de certains muscles (releveur de l'anus du rat castré : test d'EISENBERG). En fait, le métabolisme de l'homme est très différent de celui de l'animal (surtout en ce qui concerne l'anabolisme); ceci conduit à de grandes difficultés d'extrapolation à l'homme,des résultats obtenus en pharmacodynamique animale.

Les anabolisants physiologiques de l'organisme sont l'Hormone Somatotrope (S.T.H.) et les androgènes.

La S.T.H. positive la balance azotée. Elle ne peut être utilisée en clinique humaine du fait de la très grande difficulté de l'obtenir à l'état pur.

Les androgènes, dont le chef de file est la Testostérone, ont une activité anabolisante. Ces composés naturels sont tous très virilisants ce qui en limite considérablement l'emploi, surtout chez la femme chez qui ces produits développent une pilosité inesthétique.

Les chimistes ont tenté de séparer l'activité androgène de l'activité anabolisante.

Les produits dits anabolisants viennent essentiellement de la testostérone; tous possèdent une activité androgène, qui même minime, n'est jamais nulle.

Les esters de la testostérone sont tous très androgéniques, mais également, ce sont de bons anabolisants; utilisés par voie parentérale, le principal est le cyclo-hexane-propionate de testostérone (C.H.P.T.*), d'autres, comme le propionate de testostérone, l'acétate de testostérone, l'oenantate de testostérone ou heptylate

de testostérone sont très utilisés. La dose efficace se situe autour de 25 mg. par semaine.

Avec les dérivés méthylés de la testostérone qui sont actifs par voie buccale, l'effet virilisant est moindre : la 17 méthyl-testostérone est la plus ancienne. La 17 méthyl-déhydro-testostérone et la 4 hydroxy-17-méthyl-testostérone à la dose de 5 mg. par jour per os, ont un effet anabolisant suffisant, la virilisation restant minime.

L'Androstène-diol et ses dérivés (dipropionate d'androstène-diol et dipropionate de méthyl-androstène-diol) sont réputés anabolisants purs, en fait, si les effets virilisants sont là extrêmement minimes, l'effet anabolisant est moindre qu'avec les composés précédents.

L'Androstanolone et la 17 méthyl-androstanolone, à la dose de 50 mg. par jour per os, sont actifs, mais aussi virilisants.

Le Fluoxy-mestérone, dérivé halogèné de la testostérone est plus anabolisant mais aussi plus virilisant que la méthyl-testostérone.

Les dérivés de la 19 Nor-testostérone, de synthèse assez récente, semblent beaucoup mieux réaliser la dissociation idéale des propriétés androgènes et anabolisantes. Ce sont la 17 éthyl 19 Nortestostérone, le phényl-propionate de 19 nortestostérone, l'éthyl-estrénol, le 17 méthyl-19 nortestostérone.

Ces composés sont actuellement très utilisés, surtout chez la femme.

L'intérêt de l'utilisation des anabolisants chez le vieillard réside donc dans la positivation de la balance azotée (avec rétention parallèle de potassium et de calcium). Il est évident qu'une ration alimentaire équilibrée (en particulier suffisante en protides et calcium) est nécessaire à une action satisfaisante des anabolisants.

La reprise de l'anabolisme se traduit cliniquement par une ascension de la courbe de poids qui se ralentit ensuite lorsque le traitement se prolonge; le plateau ainsi obtenu se "casse" si on

arrête le traitement. (J. VIGNALOU et Coll.) (92).

Mais il faut différencier gain pondéral et positivation de la balance azotée. En effet, si les anabolisants permettent une prise de poids (par stimulation de l'anabolisme protidique), il est certain qu'un régime suffisamment riche en protides suffit le plus souvent à rétablir l'équilibre protidique. Une ration protéique de 1,5 g/Kg/j. (dont la moitié en protéines animales) apporte un gain azoté, le plus souvent satisfaisant, la prise de poids dépendant, elle, de l'apport calorique global. Le vieillard a souvent tendance à réduire sa ration en protides, pour des raisons économiques, psychologiques (en particulier la crainte de l'"urémie", de l'hypertension ...). Si les anabolisants sont utiles, il ne faut donc pas les administrer sans ce corollaire diététique (le bilan azoté dépendant plus de la ration protidique que de la quantité de produit anabolisant administrée); en effet, dans la majorité des cas, il s'agit plus d'une carence d'apport protidique que d'un défaut d'utilisation. Néanmoins, les anabolisants améliorent le rendement d'utilisation.

Il en est de même pour le calcium pour lequel il semble que le rôle du régime soit prépondérant sur la rétention calcique, le rôle des anabolisants paraissant accessoire.

Parallèlement à la rétention azotée, les anabolisants entraînent une rétention potassique (au niveau musculaire surtout) mais aussi de chlorure de sodium et d'eau, pouvant, mais rarement, aboutir à la constitution d'oedèmes. La tolérance digestive des produits administrés per os, n'est pas toujours excellente; de rares cas d'atteinte hépatique de type "ictère catarrhal" ont été signalés uniquement avec les dérivés méthylés. Les effets virilisants sont fonction de la susceptibilité de chacun; il semble que les dérivés de la 19 Nor-testostérone et de l'Androstanolone soient les moins virilisants et les plus anabolisants.

Si les anabolisants sont très utilisés dans les états de dénutrition du vieillard ainsi que dans les déminéralisations osseuses, il semble que l'on ne peut les compter parmi les thérapeutiques générales de la sénescence. En effet, ils ne sont pas dénués

d'inconvénients et ne semblent pas ralentir à proprement parler les phénomènes du vieillissement.

Ils peuvent néanmoins être employés avec profit pour passer le cap d'une dénutrition ou d'une affection pathologique. Par une meilleure utilisation des protides alimentaires, ils améliorent le terrain nutritionnel des vieillards. (J. VIGNALOU, H. BECK, P. BERTAUX, C. LASSABLIERE) (92).

L'idée du traitement hormonal spécifique du vieillissement est relativement récente, en regard des hypothèses précédentes de thérapeutiques tissulaires et autres.

L'étude des modifications hormonales au cours du vieillissement est à l'origine de différentes propositions thérapeutiques.

C. GHERONDACHE, Louise ROMANOFF et G. PINCUS (43), ont fait le point des thérapeutiques hormonales chez l'homme. Ils constatent que si l'élimination urinaire des métabolites du cortisol diminue avec l'âge, le rapport de cette excrétion à la créatininurie reste constant; or l'excrétion urinaire de la créatinine dépend directement de la masse musculaire de l'individu. Ces auteurs ont ainsi pu montrer que la réduction de l'élimination de ces métabolites urinaires était proportionnelle à la sécrétion du cortisol (toujours rapportée à la créatininurie). Il en résulte un taux plasmatique de cortisol constant.

Les surrénales gardent intactes leurs capacités de réaction aux agressions (réponse à l'A.C.T.H. normale). D'ailleurs RIPA et FERSINI ont trouvé des taux d'A.C.T.H. dans le sang veineux sensiblement plus élevés chez des sujets bien portants de plus de 70 ans que chez des sujets plus jeunes.

Quant aux sécrétions androgènes et oestrogènes, alors que l'équilibre des surrénales est parfait chez l'adulte jeune, au cours du vieillissement se produit un arrêt, progressif chez l'homme, plus rapide chez la femme, des sécrétions gonadiques, avec persistance d'une sécrétion basale faible mais non nulle, le plus souvent capable d'assurer un certain nombre de fonctions métaboliques. La

surrénale ne semble pas préparée à assurer un équilibre correct. Il est possible que cette glande s'épuise à la suite des multiples agressions de la vie.

Les tentatives de ralentissement du vieillissement chez l'homme par les hormones sont très diverses. GHERONDACHE cite les études de RIGBY et Coll. (1964) qui ont administré 2 mg. de Stilbestrol associé à 40 mg. de testostérone par semaine pendant 3 mois à des hommes âgés; ils n'obtinrent aucune amélioration ni du poids, ni du comportement intellectuel.

Les essais de traitement prolongés par la testostérone et ses dérivés fortement androgènes sont rares et peu concluants. Il ne semble pas qu'ils représentent un mode de prévention des complications de l'athérosclérose chez l'homme, alors que chez la femme les oestrogènes seraient capables de jouer ce rôle.

Le problème de l'utilisation des oestrogènes est très complexe. Depuis longtemps, on avait remarqué que les maladies cardio-vasculaires (et en particulier l'athérosclérose coronaire) étaient beaucoup moins fréquentes chez la femme avant la ménopause, que chez l'homme au même âge, alors que les proportions s'égalisaient après la ménopause. De là à rendre les oestrogènes responsables de cette protection il n'y avait qu'un pas, rapidement franchi par PICK et ses collaborateurs qui, sur le poulet, démontrèrent l'efficacité de cette protection (et la réversibilité des lésions athéromateuses sous traitement).

Les premières tentatives en clinique humaine furent faites avec des oestrogènes conjugués équins (PREMARIN* aux U.S.A.) qui semblaient être plus efficaces que les oestrogènes synthétiques.

Mac DOWELL et Coll. (58) ont fait une analyse des travaux concernant la prévention des maladies vasculaires cérébrales par la Prémarine; ils concluent que si les résultats de Mme MARMORSTON semblent très positifs, ils ne sont pas confirmés par d'autres auteurs. En effet, une étude de la Veteran Administration sur le traitement préventif de la récidive des accidents vasculaires cérébraux chez l'homme âgé a montré l'échec du traitement par la Prémarine.

STRAMLER pense même que ce traitement peut être nocif; il a montré que de fortes doses de Prémarine pouvaient augmenter le risque des récidives de complications vasculaires à tel point qu'il recommande de ne pas prolonger un tel traitement plus de trois mois après un infarctus du myocarde. LIFSHITZ et KLINE, chez des sujets atteints de démence artériopathique traités soit par oestrogènes, soit par un placebo, ne constatèrent aucune amélioration et même cessèrent l'étude, la mortalité du groupe traité étant plus importante que le groupe témoin.

BARR et Coll., OLIVIER et Coll.(cités par le British Med. J.) (3) ont montré que les oestrogènes abaissaient la cholestérolémie; malheureusement, lorsque les patients sont des hommes, la féminisation est rapide (gynécomastie, perte de la libido...). Les essais d'addition d'androgènes ont entraîné un moindre effet sur la cholestérolémie, alors que la féminisation était inchangée. La séparation des actions hypocholestérolémiante et féminisante des oestrogènes, pourrait apporter beaucoup pour la prévention de l'athérosclérose. Mais comme le pensent Mac DOWELL et Coll.(58), cette action ne peut être efficace qu'au début de la constitution des lésions athéromateuses et non à la phase terminale de la maladie après que déjà les complications se soient développées. Ceci nous conduit à envisager un traitement préventif hormonal de la sénescence, en particulier cardiovasculaire. Si ce traitement parraît efficace, il ne peut donc être appliqué qu'aux femmes "à moins que les hommes, pour se préserver des méfaits du troisième âge, acceptent la féminisation ..." (VIGNALOU et LEMARCHAL) (2).

Dès 1948, ALBRIGHT utilisait une association androgènes-oestrogènes pour prévenir l'ostéoporose post-ménopausique.

L'hypothèse d'un traitement préventif de la ménopause et du vieillissement de la femme a récemment été reprise par J. VIGNALOU et ses Collaborateurs à qui nous empruntons leur analyse. (93).

Partant du principe que la ménopause était un phénomène naturel, beaucoup d'auteurs considéraient qu'elle ne devait pas être traitée, sauf lorsqu'elle s'accompagnait de manifestations pathologiques. D'autres pensent que la ménopause réalise "une véritable

castration physiologique", porte ouverte sur le vieillissement et tentent donc de retarder au maximum l'échéance par une thérapeutique hormonale substitutive. D'autres, enfin, par un traitement mineur, pendant quelques années, tentent de faire passer le cap de façon plus progressive.

Plus la puberté est précoce, plus la ménopause est tardive, allongeant ainsi la période d'activité ovarienne. L'inondation hormonale plus prolongée de l'organisme féminin est-elle en partie responsable de l'allongement de la durée de vie de la femme (qui est supérieur à celui de l'homme) ?

La plupart des études confirment le rôle de protection de la sécrétion ovarienne contre les maladies cardio-vasculaire (athérosclérose) et ostéo-articulaires (ostéoporose) et du collagène en général. Néanmoins, on peut citer ici une étude de Ilmari RUIKKA et Coll. (1968, Finlande) (79) qui pensent que, chez le rat, l'ovariectomie ne diminue pas le calcium osseux de même que l'administration prolongée d'oestrogènes n'augmente pas le contenu calcique des os. Pour ces auteurs, l'épaisseur de la corticale osseuse de la femme après la ménopause ne semble pas en rapport avec l'activité oestrogénique de cette dernière. Ils concluent que l'ostéoporose et la diminution des oestrogènes sont deux phénomènes parallèles dus aux vieillissement.

Le recul est maintenant suffisant pour penser que les femmes soumises à des traitements oestrogéniques prolongés sont atteintes avec une fréquence moindre de maladies du vieillissement : athérosclérose coronarienne, ostéoporose. Du point de vue génital, la libido se maintient, le kraurosis (atrophie des muqueuses génitales avec prurit intense) n'apparaît pas.

D'une manière générale, il ressort que les oestrogènes ont une action protectrice de la femme contre le vieillissement du collagène et des tissus de soutien en général.

Contrairement aux études de RUIKKA, J. VIGNALOU cite MEENA qui a démontré la diminution de l'épaisseur de la corticale dès

après la ménopause (alors que chez l'homme cette modification est plus tardive).

Les oestrogènes qui auraient une action inhibitrice de l'ostéoclasie sont capables de stopper l'évolution d'une ostéoporose et peut-être même de la guérir (VIGNALOU, DAVIS, STRANDJORD et LANZL). (93 - 30).

Le simple fait que les oestrogènes protègent la femme contre l'ostéoporose pourrait déjà être un motif suffisant pour les administrer pendant plusieurs années. C'est l'avis de DAVIS et Coll. qui pensent que l'administration oestrogénique doit être poursuivie indéfiniment. Leur action préventive de l'athérosclérose doit également être prise en considération. En effet, alors que cette maladie est rare avant la ménopause, on la rencontre avec une égale fréquence chez l'homme et la femme après cette période. Les études de NOIRET (cité par J. VIGNALOU et Coll.) montrent que l'infarctus du myocarde est trois fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. L'atteinte coronaire chez la femme est rare avant la ménopause alors qu'elle augmente après, atteignant une fréquence égale à celle de l'homme à 70 ans.

La castration bilatérale pré-ménopausique avance et aggrave l'apparition de l'athérosclérose coronaire. C'est la raison pour laquelle de nombreux auteurs dont Mrs. MARMORSTON (citée par Mac DOWELL (58) ainsi que par J. VIGNALOU (93)) ont traité par oestrogènes des coronariennes; l'amélioration clinique et l'allongement de la durée de vie furent sensibles.

"Faut-il traiter toutes les femmes ou seulement celles atteintes de troubles importants ?"; telle est la question que posent J. VIGNALOU et Coll. qui suivent partiellement l'avis de WILSON et pensent que toutes les femmes pourraient être traitées lorsqu' apparaissent les premiers troubles de la ménopause (alors que WILSON souhaite entreprendre le traitement avant même le début de la ménopause).

L'éternel problème du risque d'un tel traitement hormonal est peut-être en voie d'être résolu. En effet, le risque de cancer

génital ou mammaire est présent à tous les esprits. Or J. VIGNALOU cite KATZ : "même à fortes doses et pendant une longue période de temps, aucune preuve de cancer génital chez la femme, n'a pas été apportée." Dès 1959, WALLACH et HENNEMAN (96) insistaient sur l'absence de risque cancérigène de l'oestrogénothérapie prolongée.

Un grand nombre d'auteurs pensent même que ces cancers seraient moins fréquents chez les femmes recevant des oestrogènes que chez les femmes non traitées (WALLACH et HENNEMAN, WILSON et Coll., etc... cités par J. VIGNALOU). Certains travaux tendent à prouver que cette thérapeutique préviendrait le cancer de l'endomètre.

Dans les deux cas d'une thérapeutique à court terme ou à long terme, il est évidemment nécessaire de vérifier attentivement l'absence de cancer du sein ou génital par des contrôles réguliers, cliniques et biologiques.

Suivant quelles modalités de traitement doit-il être administré ? WILSON préconise les oestrogènes naturels conjugués équins commercialisé sous le nom de PREMARIN* aux U.S.A. (EQUIGYNE* en France). En fait tous les oestrogènes ont été utilisés, associés ou non à des progestatifs, des androgènes ou des anabolisants dits "purs". Soulignons que notre Maître Marcel PERRAULT et Boris KLOTZ, au sujet des ménopauses mal tolérées, recommandaient pour le traitement oestrogénique (limité dans le temps) soit le Benzoate d'Oestradiol intra-musculaire, soit l'Ethynyl-Oestradiol per os (1963) (65).

La voie buccale est préférable car plus simple, les produits étant très bien absorbés : le plus souvent utilisée suivant un schéma cyclique soit mensuel, soit bimestriel, cette thérapeutique n'a que de rares inconvénients : troubles digestifs (nausées, vomissements), hémorragies génitales, qui, si elles surviennent en dehors des arrêts cycliques, doivent être particulièrement surveillées. Le problème de la rétention hydrique et du risque thrombo-embolique n'a pas encore été résolu, les avis sont très divergents suivant les auteurs. Etant donné le risque d'augmentation de volume des fibromes et d'hémorragies des kystes ovariens, il est recommandé de traiter chirurgicalement ces lésions avant d'entreprendre une thérapeutique hormonale.

J. VIGNALOU et Coll. indiquent les doses suivantes :

Dérivés stilbéniques : 1 à 3 mg par jour.
Oestrogènes conjugués équins : 0,625 mg à 1,25 mg et même 5 mg par jour.
Ethinyl-oestradiol et ses dérivés : 0,02 mg par jour.

Ils recommandent l'administration de façon cyclique 20 jours par mois avec 10 jours de repos.

Aux U.S.A. de nombreux auteurs proposent une thérapeutique hormonale substitutive dès avant les manifestations de la ménopause. Par contre en France, la majorité des auteurs hésitent à entreprendre un traitement, préventif et poursuivi indéfiniment, de la ménopause. S'ils ne mettent pas en doute l'efficacité de ce traitement, ils font remarquer que les complications cardio-vasculaires et osseuses qui justifieraient l'oestrogénothérapie, n'apparaissent que chez une femme sur deux. J. DRY (37) pense à la suite des travaux de VIGNALOU, BECK et BERTHAUX (92) que des mesures hygiéno-diététiques sont peut-être aussi efficaces.

Le traitement curatif de la ménopause est envisagé différemment, et J. DRY suggère de réserver la prescription d'oestrogènes aux phénomènes pathologiques (bouffées de chaleur, syndrome de carence et même troubles psychologiques directement liés au défaut hormonal). Cet auteur préconise alors une utilisation continue, sans cycles artificiels (sauf si la patiente le réclame expressément); il est souhaitable d'associer des sédatifs nerveux, barbituriques (amobarbital ou EUNOCTAL*), le para-oxypropiophénone (FRENANTOL-AMOBARBITAL*) et des anxiolytiques en particulier l'opipramol (INSIDON*).

Il est certains cas où, même associés à des sédatifs, les oestrogènes sont mal tolérés, en particulier entraînent une exagération insupportable de la libido.

Cette thérapeutique curatrice doit-elle être poursuivie indéfiniment ? Nous n'avons pas assez de recul pour répondre à cette question. Actuellement, la majorité des auteurs français tentent de passer les "quelques mois ou années difficiles" et cessent le traitement.

Il est certain que de nombreuses femmes tirent de ce traitement un grand bénéfice immédiat. Mais, de par leurs actions multiples, ces produits ne sont pas anodins et les traitements doivent être contrôlés régulièrement pour dépister à temps d'éventuelles complications. Il est également probable qu'à long terme, les stigmates du vieillissement soient atténués et que le voeu de WILSON : "Feminine Forever" soit en partie exaucé.

4-4 - Les anti-oxydants.

Une théorie du vieilliseement reposant sur la formation de ponts inter-moléculaires sous l'influence de radicaux libres est à l'origine de l'emploi d'anti-oxydants dans les essais de prévention du vieillissement.

L'augmentation de la rigidité d'organisation moléculaire est particulièrement visible au niveau du tissu conjonctif. VERZAR a montré que le collagène des animaux âgés était plus résistant à l'étirement sous l'influence de la température. De multiples expériences viennent confirmer l'existence de ponts inter-moléculaires et inter-cellulaires. Ces modifications biochimiques naissent sous l'influence de radicaux libres produits par peroxydation des composés cellulaires.

A.L. TAPPEL (86) a fait une étude très complète du mécanisme de ces modifications biochimiques moléculaires; il rend responsables les radicaux libres de beaucoup de lésions du vieillissement.

Il est paradoxal que l'oxygène, si indispensable à la vie, soit aussi toxique dans certaines conditions. En effet cet auteur a montré que les lipides poly-insaturés peuvent être peroxydés, donnant alors des composés semi-stables et libérant des radicaux libres.

Les lipides poly-insaturés composent 17% de l'apport lipidique de l'américain moyen (qui absorbe 40% de ses calories sous forme de lipides). Or s'il existe des mécanismes physiologiques protégeant les lipides poly-insaturés de l'oxydation, il est très

probable que l'importance de cet apport déborde les possibilités physiologiques anti-oxydantes. TAPPEL pense qu'un apport alimentaire de 1% des calories alimentaires constitue le maximum tolérable pour les lipides polyinsaturés (or, par ailleurs, ils sont recommandés contre les maladies vasculaires et l'athérome !).

Ces lipides entrent dans la composition de la membrane de différents constituants de la cellule (réticulum endoplasmique et mitochondries). C'est au niveau de ces organites cellulaires que les radicaux libres agissent. Ces molécules possèdent en effet un électron libre et sont très énergétiques; on a pu les comparer aux effets des radiations ionisantes (qui engendrent des radicaux libres dans l'organisme).

Ces radicaux libres créent des polymérisations, des ruptures des chaînes polypeptidiques, modifient la structure des aminoacides, entraînant une perte de la spécificité biologique; c'est ce que l'on observe en particulier au niveau du collagène et de l'élastine. Ces lésions siègent avec prédilection au niveau des membranes de l'ergastoplasme et des mitochondries, riches en lipides poly-insaturés. Il en résulte une altération des lysosomes qui peuvent, soit se rompre et libérer leurs enzymes hydrolytiques (entraînant la mort de la cellule), soit perdre leurs fonctions de détoxication de la cellule (catabolisme des déchets) qui voit alors s'accumuler les produits de son métabolisme sous la forme de pigments, si fréquemment rencontrés chez le vieillard au niveau du cerveau, du coeur et des muscles (ce sont des phospholipides essentiellement). TAPPEL indique que ces pigments augmentent de 0,6% le volume du coeur tous les dix ans.

Le seul anti-oxydant lipidique naturel connu est la vitamine E que l'on trouve abondamment dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique (surtout les lysosomes). Les études portant sur des animaux, soit carencés en vitamine E, soit âgés, soit irradiés à de fortes doses (création de radicaux libres), ont montré que les lésions cellulaires et biochimiques étaient semblables.

De nombreuses recherches sur la protection contre les radiations ionisantes ont aboutit à l'étude des anti-oxydants qui

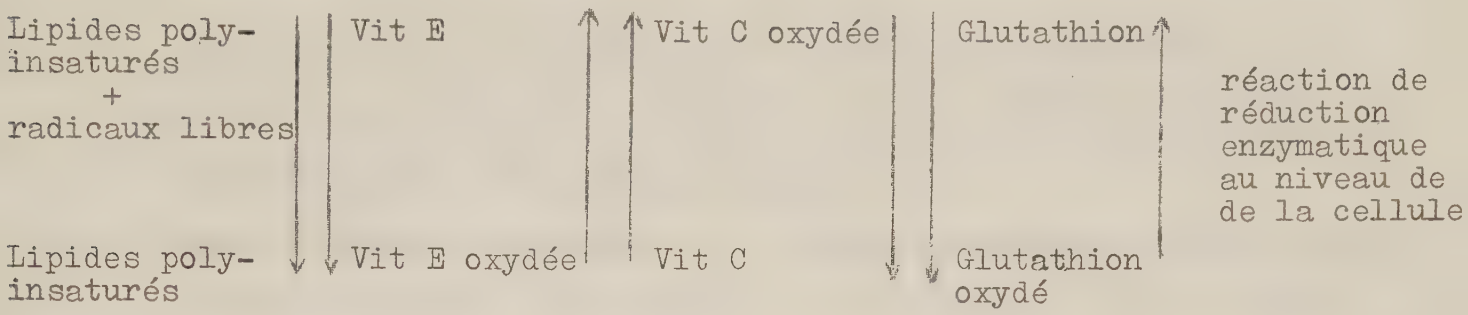
sont efficaces contre les radicaux libres quelle qu'en soit l'origine, en particulier au cours du vieillissement par oxydation des lipides poly-insaturés. Ces anti-oxydants sont appelés par TAPPEL "débarrasseurs de radicaux libres" (" free radical scavengers"). La vitamine E ou alpha-tocophérol doit être fournie à la dose de 10 à 30 mg par jour environ, en fonction de l'importance de l'apport alimentaire en lipides poly-insaturés. Si cette dose semble ralentir le vieillissement,les études chez l'homme ne sont pas encore assez prolongées pour l'affirmer (ces résultats sont confirmés par EL KHATIB et Coll. (40) qui pensent que l'alpha-tocophérol protège efficacement contre les peroxydations).

Le Sélénium, à l'état de traces, a une activité peu différente de celle de la vitamine E en tant qu'anti-oxydant lipidique et protecteur hydro-soluble contre les radicaux libres; très utilisé pour éviter la détérioration de l'alimentation artificielle animale, il est en quantité suffisante dans l'alimentation humaine.

Le Glutathion, la Cystéïne et les protéïnes sulfhydrylées, composés réducteurs, maintiennent un potentiel d'oxydo-réduction correct. TAPPEL insiste sur leurs propriétés protectrices contre les effets des radiations ionisantes, mais leur mode d'action est encore mal connu.

La vitamine C, qui intervient dans un grand nombre de réactions (en particulier, hydroxylation de la proline dans la synthèse du collagène) a des propriétés rédox et une structure ène-diol très importantes. TAPPEL souligne son action synergique avec le glutathion et tous les anti-oxydants, en particulier la vitamine E dont elle potentialise les effets. WINDSOR et Coll. (101) pensent que le métabolisme du collagène diminue en cas de carence en vitamine C; ils ont montré une augmentation de l'hydroxy-proline urinaire chez des sujets âgés recevant 1 g. d'acide ascorbique par jour pendant six jours.

TAPPEL donne le schéma suivant des mécanismes anti-oxydants physiologiques :



Réaction d'inhibition de la peroxydation lipidique.

Un certain nombre de produits anti-oxydants synthétiques sont déjà utilisés pour prévenir le vieillissement par peroxydation des cuirs, du caoutchouc et de l'alimentation animale; ce sont :

le dihydro éthoxy triéthyl quinidine (SANTOQUIN*, U.S.A.).
le diphényl phénylène diamine (D.P.P.D.*, U.S.A.).
l'hydroxytoluène butylé (B.H.T.*, G.B., U.S.A.).
le dihydro éthoxy triméthylène quinoline (ETHOXYQUIN*, G.B.).

Chez l'animal, HARMAN a trouvé un allongement de la longévité moyenne, mais non de l'âge maximum de la vie (études chez la souris avec le B.H.T.).

Ces composés ne sont pas encore utilisés en clinique humaine, mais ils ouvrent une voie d'avenir.

Au chapitre des traitements généraux du vieillissement, il faut signaler ici les acides aminés, l'A.D.N., l'A.T.P., etc..., qui, dans la mesure où ils sont absorbés par le tube digestif, peuvent constituer un apport protidique et énergétique utile à l'anabolisme.

Un certain nombre d'auteurs préconisent une supplémentation vitaminique. Dans la mesure où cet apport corrige une carence, les vitamines sont certainement utiles; auraient-elles des actions spécifiques sur le vieillissement comme les vitamines C et E ? Ceci justifierait leur utilisation à des doses extra-physiologiques, ce

qui a été fait avec les vitamines B (B1, B2, B6 surtout) et la vitamine PP, sans preuve évidente d'efficacité.

L'acide glutamique, élément clef de la décarboxylation des acides aminés a été proposé (ainsi que l'acide aspartique); il est possible que ces composés agissent par l'intermédiaire du glutathion dont nous avons déjà parlé :

ac. glutamique + cystéïne → glutamyl-cystéïne + A.D.P. + H_3PO_4

glutamyl-cystéïne + glycocolle → glutathion + A.D.P. + H_3PO_4

On peut remarquer que dans cette étude de la littérature ne figure aucun médicament dont l'action s'exerce sur le tissu conjonctif; or les travaux histologiques et biochimiques mentionnent l'augmentation du tissu conjonctif aux dépens des cellules nobles parenchymateuses, comme un des caractères les plus nets du vieillissement.

Les modifications de l'activité des fibroblastes, les perturbations de la synthèse du collagène et des mucopolysaccharides, sont encore mystérieuses. Il est difficile de préciser la perturbation initiale, extra-cellulaire ou cellulaire. Un point important a cependant été observé au niveau du cartilage : le caractère constant d'une prolifération cellulaire (cellules cartilagineuses) lors de l'apparition des lésions de sénescence du cartilage.

La recherche et la mise au point de produits capables de régulariser la prolifération et l'activité des fibroblastes, et des cellules des tissus conjonctifs différenciés (cartilage, os) représente un grand intérêt. On sait déjà que les anti-inflammatoires (corticoïdes et salicylés) sont capables d'influencer la prolifération fibroblastique lors de la réaction inflammatoire. D'autres corps : Extrait de Centella Asiatica (MADECASSOL*) semblent posséder, en dehors de toute propriété anti-inflammatoire classique, un pouvoir de régulation de l'activité fibroblastique. Une nouvelle voie de recherche paraît ainsi ouverte dans la prévention des effets du vieillissement sur le tissu conjonctif.

* *

5 - Conclusion.

ADAM a vécu 930 ans, ainsi que ses descendants jusqu'à la neuvième génération (NOE), qui vécurent 500 et même 900 ans (GENESE 5 : 1-32). Puis Dieu dit : "que mon esprit ne soit pas indéfiniment humilié dans l'homme, puisqu'il est chair, sa vie ne sera plus que de 120 ans" (GENESE 6:3).

Cette longévité maximale, nous l'avons vu, n'est pratiquement jamais dépassée.

Le but de la gérontologie est d'étudier les phénomènes de vieillissement avec l'espoir d'améliorer l'espérance de vie en permettant au plus grand nombre possible de sujets d'atteindre le troisième âge et d'en profiter confortablement. Ce "droit à la santé" et ce "droit à la retraite", tant réclamés par tous, justifient les recherches entreprises dans ce domaine.

Il est indispensable de connaître les mécanismes intimes du vieillissement cellulaire et surtout moléculaire pour envisager l'utilisation de moyens préventifs contre les perturbations constatées. Si un grand nombre de théories ont été émises, certaines semblent cohérentes, en particulier celle qui fait intervenir les peroxydations lipidiques libérant des radicaux libres, ces éléments riches en énergie venant induire des "erreurs" dans le métabolisme et la reproduction cellulaires. Ceci conduit à essayer d'utiliser des anti-oxydants pour prévenir le vieillissement; si la vitamine E semble agir dans ce sens, d'autres produits beaucoup plus actifs sont déjà utilisés dans l'industrie, mais il semble qu'ils soient toxiques pour l'homme.

Le vieillissement et la diminution de certaines sécrétions hormonales (gonadiques surtout) sont deux phénomènes parallèles; il a été montré que, si le premier n'est pas sous la dépendance du second, il n'en subit pas moins les influences. Nous avons vu qu'un déséquilibre hormonal accélérait les modifications objectives du vieillissement. C'est pour cette raison, et surtout chez la femme, que l'on a souvent intérêt à atténuer la perte,relativement brutale, d'une fonction endocrine qui a un rôle protecteur vis-à-vis des

maladies du vieillissement, l'athérosclérose tout particulièrement.

Mais la prévention du vieillissement repose avant toute thérapeutique, sur une hygiène de vie, en particulier alimentaire, qui doit éviter les surcharges et les intoxications chroniques, facteurs de vieillissement prématuré.

-

III - CONCLUSION

Le vieillissement de la population occidentale (française en particulier) est un fait incontestable. En effet, il existe actuellement en France plus de six millions de personnes de plus de 65 ans (dont 1 million entre 80 et 89 ans et plus de 100.000 nonagénaires). Cet accroissement constant du nombre des vieillards a suscité un grand nombre de travaux.

La gérontologie a pour but l'étude des processus de la sénescence, qu'il s'agisse de l'homme ou de l'animal. La gériatrie est l'étude de la pathologie de l'homme âgé.

Une étude du vieillissement normal permet d'envisager des solutions thérapeutiques dont le but est de ralentir l'évolution physiologique de l'organisme vers l'état de sénilité.

Il nous a paru intéressant de faire le point sur le problème du vieillissement et de sa thérapeutique.

L'étude de la littérature montre que la gérontologie s'oriente dans trois directions : moléculaire, génétique, psychologique.

Les travaux sur le vieillissement moléculaire, s'ils n'ont pas encore découvert la cause initiale du vieillissement, ont montré l'importance du rôle des radicaux libres produits au cours de multiples réactions chimiques, en particulier les peroxydations lipidiques. Ces radicaux libres sont capables de créer des ponts inter-moléculaires, bien mis en évidence au niveau du collagène; d'autre part, ces éléments très énergétiques sont susceptibles d'agir sur différentes structures de la cellule (mitochondries, ergastoplasme, par exemple) et d'en modifier les propriétés biologiques. Enfin, leur action au niveau des mécanismes de reproduction cellulaire est très probable; ils modifient des chaînes d'acides nucléiques qui ne peuvent être reproduites en raison de la "déformation du moule"; ceci peut entraîner la mort de la cellule.

Les travaux contemporains ont montré l'importance du facteur génétique, mais celui-ci n'agit pas seul; et c'est le mérite du Professeur BOURLIERE d'avoir montré qu'à ce facteur génétique s'ajoute le rôle de l'environnement, bien mis en évidence par l'étude du vieillissement différentiel (par exemple, comparaisons du vieillissement de deux populations blanches génétiquement comparables, mais vivant dans des conditions de milieu très différentes : Kabyles et Parisiens).

Enfin, depuis BIRREN (aux U.S.A.) et Madame PACAUD (en France), les études sur le vieillissement psychologique ont ouvert une autre voie de recherches.

Dans tous ces domaines, les travaux de ces trente dernières années ont permis de mettre en évidence l'existence d'une surmortalité liée à des facteurs pathologiques. Les différents progrès thérapeutiques réalisés en même temps ont, jusqu'ici, permis d'agir uniquement sur ces facteurs supplémentaires.

Différents moyens thérapeutiques sont envisagés pour ralentir l'apparition des phénomènes de la sénescence ou même pour les faire régresser. On peut envisager cinq chapitres thérapeutiques.

1. Les thérapeutiques tissulaires et cellulaires n'ont pas justifié tous les espoirs qui ont été mis en elles.
2. La Procaïne, largement utilisée depuis les travaux de Madame ASLAN en Roumanie, pourrait avoir une activité, très incomplète, qui se limite à un certain effet eutrophique général et à une repigmentation, parfois évidente des phanères.
3. Les Sulfamides, d'utilisation plus récente. Leur activité a, jusqu'ici, été mise en évidence surtout chez l'animal (Ch. HACKMANN). Chez l'homme, ils ont une certaine utilité dans le traitement des cataractes (La Sulfadiazine en particulier). Un effet eutrophique général et une repigmentation des phanères ont été rapportés par RAVINA.
4. Les traitements hormonaux, utilisent d'une part les androgènes (francs ou masqués sous le nom d'anabolisants) dont l'activité

paraît intéressante, avant tout en cas de ration protéïque insuffisante. D'autre part, les oestrogènes; le désir de supprimer la ménopause est un vieux mythe qui s'est trouvé rajeuni. Ces dernières années, de nombreux auteurs, comme le rappellent VIGNALOU et ses Collaborateurs, insistent sur leurs effets bénéfiques de prévention, d'une part de l'ostéoporose post-ménopausique (à la suite des travaux d'ALBRIGHT) et d'autre part de prévention des complications de l'athérosclérose chez la femme.

5. Une voie nouvelle est ouverte depuis quelques années avec l'étude des anti-oxydants qui se rattachent à la théorie du rôle des radicaux libres dans le vieillissement moléculaire. Les produits à notre disposition (vitamine E et ses dérivés) restent encore d'efficacité modeste, mais on peut espérer dans l'avenir l'utilisation de corps plus actifs.

De toutes façons, une action sur les phénomènes de vieillissement suppose des mesures thérapeutiques à très longue échéance, des médicaments assurant, non pas la transformation brutale d'un métabolisme, mais sa régulation; seules des études longitudinales appliquées sur plusieurs années pourront permettre de confirmer ou d'infirmer l'espoir que peuvent apporter ces thérapeutiques.

-=-=-=-=-=-

Vu le Doyen,
LOYGUE

Vu le Président,
Marcel PERRAULT

Vu le Recteur,
M. MALLET

IV - BIBLIOGRAPHIE

1 - BIOLOGICAL AGE OF MAN. LANCET; 2 : 558 (1970)

2 - CAHIERS DU COLLEGE DE MEDECINE DES HOPITAUX DE PARIS. - Assises de Médecine, n° 3, Possibilités de la thérapeutique en gériatrie. N° 17; L'Expansion Ed. (1969).

3 - Hormone therapy for atherosclerosis. BRITISH MED.J. ; 1 : 509 (1958).

4 - Senescence. BRITISH MED. J. ; 2 : 814 (1967).

5 - Slower ageing ? (leading article). LANCET; 2 : 1281-1282 (1968).

6 - Vitamin supplements for older people. NUTRITION REVIEWS; 28 : 260-262 (1970).

7 - ABRAMS Arnold, TOBIN Sheldon S., GORDON Paul, PECHTEL Curtis, HILKEVITCH Alexander. - The effect of a European procaine preparation in an aged population.
I - Psychological effects.
J. GERONTOL; 20 : 139-143 (1965).

8 - ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D. - Quelques problèmes pratiques posés par la thérapeutique anabolisante. GAZ.MED.FRANÇ ; 70 : 445-454 (1963).

9 - ANDREWS J., LETCHER M., BROOK M. - Vitamin C supplementation in the elderly : a 17-month trial in an old persons'home. BRITISH MED.J.; 2 : 416-418 (1969).

10 - ARNAL J. - Athérosclérose et sécrétions pancréatiques (déductions thérapeutiques). THESE MEDECINE; 80 p. ronéotypées; PARIS (1966).

11 - ASLAN A. - Procaine therapy in old age and other disorders (Novocaine Factor H3). GERONT. CLIN.; 2 : 148-176 (1960).

12 - ASLAN Anna, VRĂBIESCU Alexandru, DOMILESCU Cornel, CÂMPEANU Lucia, COSTINIU Mira, STĂNESCU Stelian. - Long-term treatment with procain (Gerovital H3) in albinos rats. J. GERONTOL.; 20 :1-8 (1965).

13 - BECK H., VIGNON J.C. - Clearance de la créatinine endogène chez les personnes âgées. Etude comparative avec la clearance de l'inuline. REV. GERONT. EX. FRANÇ ; 12 : 145-150 (1968).

14 - BECK H., VIGNON J.C., LASSABLIERE C. - Clearance de la créatinine endogène chez les personnes âgées. Etude comparative avec la clearance de l'urée. REV. GERONT. EX. FRANÇ ; 12 : 151-156 (1966)

15 - BERRYMAN J.A.W., FORBES H.A.W., SIMPSON-WHITE R. - Trial of procain in old age and chronic degenerative disorders. BRITISH MED.J.; -: (5268), 1683-1684 (1961).

16 - BERTELSEN S. - Hexosamine, Hydroxy-proline and calcium levels in the intima of human aorta as related to age and atherosclerotic changes. J. GERONTOL; 17, 24-26 (1962).

17 -BOURLIERE F., DRY J. - Thérapeutiques gérontologiques. (Texte dactylographié obligeamment fourni par les auteurs) (1966).

18- BOURLIERE F., DRY J. - La gériasthénie. REV. PRAT.; 12 : 2257-2262 (1962).

19 - BOURLIERE F., PAROT S. - Le vieillissement de deux populations blanches vivant dans des conditions écologiques très différentes. Etude comparative. REV. FRANÇ. ET CLIN. BIOL.; 7 : 629-635 (1962).

20 - BOURLIERE F., DRY J. - Diététique du sujet âgé. REVUE DIETETIQUE DU PRATICIEN; 1 : 63-66 (1964).

21 - BOURLIERE F. - Le rôle du milieu dans les phénomènes du vieillissement chez l'homme. BULL. ACAD. SUISSE SC. MED.; 24 : 241-257 (1968).

22 - BOURLIERE F. - Recherches récentes sur les causes de sénescence physiologique. In : BOURLIERE F. : Progrès en gérontologie; 1 vol.; 394 p. Ed. Med. FLAMMARION; PARIS 1969 : 13-24.

23 - BOURLIERE F. - La mesure de l'âge biologique chez l'homme et le phénomène du vieillissement différentiel. In : BOURLIERE F. : Progrès en gérontologie; 1 vol.; 394 p. Ed. MED. FLAMMARION; PARIS 1969 : 25-55.

24 - BOURLIERE F. - Les méthodes de mesure de l'âge biologique chez l'homme. LES CAHIERS DE LA SANTE PUBLIQUE ; 37; O.M.S. GENEVE; (1969).

25- BINET L., BOURLIERE F. - Précis de gérontologie. 1 vol. 554 p.; ED. MASSON et Cie. (1955).

26 - BROCKLEHURST J.C., GRIFFITHS L.L., TAYLOR G.F., MARKS J., SCOTT D.L., BACKLEY Jacqueline. - The clinical feature of chronic vitamin deficiency. A therapeutic trial in geriatric hospital patients. GERONT. CLIN.; 10 : 309-320 (1968).

26- bis CHAVAND J.P. - La sénescence - Contribution à une étude thérapeutique par la Sulfadiazine chez les carnivores - Thèse Vétérinaire - Lyon (1969).

27 - COMFORT A. - The prevention of aging cells. LANCET; 2 : 1325-1329 (1966).

28 - CROCKFORD P.M., HARBECK R.J., WILLIAMS R.H. - Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. LANCET; 1 : 465-467 (1966)

29 - DAMRAU Frédéric. - Evolution of treatment with fortified chorionic gonadotrophin with special reference to disease conditions in elderly subjects. J. GERONTOL.; 16 : 33-35 - (1961)

30 - DAVIS Edward, STRANDJORD Nels M., LANZL Laurence H. - Estrogens and aging process. The detection, prevention and retardation of osteoporosis. J.A.M.A.; 196 : 129-134 (1966).

31 - DRY J. - Recherches sur le vieillissement ostéoarticulaire chez l'homme. REV. GERONT. EX. FRANÇ.; 8 : 191-233 (1962).

32 - DRY J. - Les anabolisants en gériatrie. (Texte dactylographié obligeamment fourni par l'auteur).

33 - DRY J. - La fonction gonadique du vieillard. ACTUALITES ENDOCRINOLOGIQUES, JOURNEES DE LA PITIE; 1 vol. 302 p.; L'EXPANSION Ed. : 265-276 (1967).

34 - DRY J. - Sénescence. Caractéristiques morphologiques, physiologiques et biochimiques. E.M.C. 16 600 A 10 (1965).

35 - DRY J. - Aspects biochimiques du vieillissement ostéo-articulaire. In : SEZE S. (de), RYCKWAERT A., KAHN M.F., DREYFUS P., L'ACTUALITE RHUMATOLOGIQUE, 1968; 1 vol. 303 p. L'EXPANSION Ed. PARIS; 181-190 (1968).

36 - DRY J. - Les thérapeutiques de la sénescence. MED. INT.; 4 : 515-524 (1969).

37 - DRY J. - L'endocrinologue en face de la femme active. VIE MED.; 51; N° spécial Mars : 33-43 (1970).

38 - EBEL A. - Le collagène vasculaire, sa teneur et sa biochimie. SYMP. INT. BIOCHIMIE DE LA PAROI VASCULAIRE. FRIBOURG 1968 Part. I. ANGIOLOGICA; 6 : 114-161 (1969).

39 - EDNEX E.B., GILL R.W. - Evolution of senescence and specific longevity. NATURE; 220 : 281-282 (1968).

40 - EL-KHATIB S., CHENAU U.A., CARPENTER U.A., TRUCCO R.E., CAPUTTO R. - Possible presence of lipid peroxides in tissues of tocopherol-deficient animals. NATURE; 201 : 188-189 (1964).

55 - LEBON Philipp. - Treatment of overweight patients with chronic gonadotrophin : follow-up study. J.AM.GER.SOC.; 14 : 116-125 (1966).

56 - LUBOWE Irwin I. - Topical use of placenta exatract gel (non estrogenic) in the treatment of aging skin. J.AM.GER.SOC.; 11 : 914-917 (1963).

57 - LÜTH Paul. - A review of procaine-therapy in elderly individuals. J. GERONTOL.; 15 : 395-399 (1960).

58 - Mac DOWELL F., LOUIS S., Mac DEVITT E. - Clinical trial of premarine in cerebrovascular disease. J.CLIN.CHRON.DIS.; 20 : 679-684. (1967).

59 - Mac GAVAK Thomas Hodge. - Endocrines iohnography of aging. In : ENDOCRINES AND AGING : 1 vol. 365 p. Charles C. THOMAS Publishers SPRINGFIELD; ILLINOIS (U.S.A.) : 36-50 (1967).

60 - MILLER R.G. - The treatment of osteoporosis. A report of a double-blind clinical therapeutic trial. GERONT. CLIN.; 11 : 244-252 (1969).

61 - ORCEL L., HOUSSET E., NATALI J. - Les artérites séniles des membres. PATH. BIOL.; 12 : 395-411 et 531-540 (1964).

62 - OURY P., DUCHE G. - La procaïne. Action eutrophique en gérontologie. PRESS.MED.; 67 : 2219-2220 (1959).

63 - PERRAULT M. - Principe anti-toxique polytissulaire. Entretiens de Bichat. VOLUME THERAPEUTIQUE, L'EXPANSION Ed., (1963).

64 - PERRAULT M., KLOTZ B., WIDLOCHER D. - Traitement des troubles de la ménopause climatérique. 1 vol. 268 p., DOUIN Ed. PARIS (1961).

65 - PERRAULT M., KLOTZ B. - In : Assises départementales sur la ménopause. Le traitement hormonal. ASSISES de MED.; 21 : 59-69 (1963).

66 - PERRAULT M., DRY J. - Une défense non spécifique de l'organisme : le principe anti-toxique poly-tissulaire. REV.PRAT.; 13 : 3943-3945 (1963).

67 - PEYRON J.G. - Le cartilage articulaire et l'arthrose. SEM. HOP. PARI 43 : 114-129 (1967).

68 - RATSIMAMANGA URVEG. - Quelques problèmes actuels concernant la sénescence. PROG. MED.; 20 : 835-842 (1964).

69 - RAVINA A. - Quelques considérations sur la pathogénie et le traitement du vieillissement. PRESSE MED.; 75 : 855-856 (1967).

70 - RAVINA A. - Une thérapeutique nouvelle de la vieillesse et des états de sénescence. PRESSE MED.; 73 : 1737-1741 (1965).

71 - RAVINA A., GUIOT G. - Traitement chimiothérapeutique de la sénescence chez les animaux. PRESSE MED.; 74 : 2821-2824 (1966).

72 - RAVINA A. - Traitement chimiothérapique de la sénescence et de la sénilité. MAROC MEDICAL .; 513-514 : 351-355 (1968).

73 - REITER T. - Testostérone implantation : a clinical trial study of 240 implantation in ageing males. J.AM.GER.SOC.; 11 : 540-550 (1963).

74 - RICCITELLI M.L. - Importance of therapeutic nutrition in the aged and infirm. J.AM.GER.SOC.; 12 : 489-492 (1964).

75 - RIFFAT G., GAUDIN G., DELOMIER Y. - Considérations sur le vieillard et la thérapeutique. GERONT. CLIN.; 6 : 52-59 (1964).

76 - RIU R., LE DEN R., LE MOUEL C., MARTIN S.C. - Etude clinique du GERONTIX dans le traitement des presbyacousies et de certaines surdités de l'oreille interne. VIE MED., thérapeutique; 48 : 1107-1110 (1967).

77 - ROBINSON Roger W. - Use of estrogen-therapy in treatment of coronary heart disease. GERIATRICS; 20 : 87-91 (1965).

78 - ROMANOFF Louise P., MORRIS C.W., WELCH P., RODRIGEZ R.M., PINCUS G. - The metabolism of cortisol-4-C^{14} in young and elderly men. I-Secretion rate of cortisol and daily excretion of tetra-hydrocortisol, allotetra-hydrocortisol; tetra-hydrocortisone and cortolone (20 alpha & 20 béta). J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 21 : 1413 - 1425 (1961).

79 - RUIKKA Ilmari, GRONROOS Matti, SOURANDER Leif B., VIRTAMA Pekka (TURKU, FINLAND). - Bone demineralisation and estrogen activity after menopause. GERIATRICS; 23 : 165-167 (1968).

80 - SCHWARTZ Doris. - The elderly patients and his medications. GERIATRICS; 20 : 517-520 (1965).

81 - SENAULT R., POULIZAC H. - La longévité : hygiène et prévention médicale du vieillissement. REV. PRAT.; 16 : 987-998 (1966).

82 - SEZE S. (de), RYCKWAERT A., DRY J., SEZE M. (de). - Vieillissement du rachis cervical. REV. RHUM.; 32 : 654-662 (1965).

83 - SILBERBERG M., SILBERBERG R. - Ageing change in cartilage and bone. In : BOURNE G.H. : STRUCTURAL ASPECTS OF AGEING; LONDON, PITTMANN. MED. PRESS : 85-108 (1961).

84 - SOBEL M. - Ageing of ground substance in connective tissue. In : STREHLER B.L. : ADVANCE IN GERONTOLOGICAL RESEARCH. NEW YORK. ACADEMIC PRESS : 205-283 (1967).

85 - STEIN Irvin, BELLER Martin L. - Therapeutic progress in osteoporosis. GERIATRICS; 25 : 159-163 (1970).

86 - TAPPEL A.L. - Will anti-oxydant nutrients slow ageing process ? UNIVERSITY of CALIFORNIA - DAVIS - CALIFORNIA. (Texte ronéotypé, obligeamment fourni par l'auteur).

87 - THOMAS Donald U. - Corrective therapy maintenance program in geriatric wards. J.AM.GER.SOC.; 17 : 1153-1154 (1969).

88 - TIXIER G. - Magnésium et procaine en gérontologie. GAZ. MED. FRANÇ.; 68 : 2567-2572 (1961).

89 - TIXIER G., OURY P., DUCHE G. - Thérapeutiques anciennes et récentes en gérontologie. CAHIERS R.M.F.; Mai : 371-382 (1962).

90 - TIXIER G. - La procaine "Médication atoxique". GAZ. MED. FRANÇ.; 70 : 533-534 (1963).

91 - TORRIS Georges. - La prophylaxie de la sénescence est-elle un mythe ? GENIE MEDICAL; 271 : 11-15 (1969).

92 - VIGNALOU J., BECK H., BERTHAUX P., LASSABLEIRE C. - Les anabolisants en gériatrie. LES ASSISES DE MEDECINE. (L'EXPANSION Ed.); 16 : 242-247 (1961).

93 - VIGNALOU J., LEMARCHAL A., PLOUIN S. - Le traitement prolongé de la ménopause est-il justifié ? Avantages, objections, difficultés. REV. PRAT.; 20 : 5353-5367 (1970).

94 - VIGRAN I. Myron. - Anticoagulant therapy in myocardial infarction. GERIATRICS; 22 : 89-100 (1967).

95 - WALLACE D.C. - The inevitability of growing old. J. CHRON. DIS.; 20 : 475-486 (1967).

96 - WALLACH S., HENNEMAN P.H. - Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. J.A.M.A.; 171 : 1637-1642 (1959).

97 - WALSH Arthur C. - Prevention of senile and pre-senile dementia by bishydroxycoumarin (DICUMAROL*) therapy. J. AM. GER. SOC.; 17 : 477-487 (1969).

98 - WESSON Miley B. - The value of testosterone to men past middle age. J. AM. GER. SOC.; 12 : 1149-1153 (1964).

99 - WEST C.D., BROWN H., SIMONS E.L., CARTER D.B., KUMAGAI L.F., ENGLERT E. - Adrenocortical function and cortisol metabolism in old age. J. CLI. ENDOCRIN. AND METAB.; 21 : 1197-1207 (1961).

100 - WILLIAMS Tiffany J., NOVAK Edmund R. - Effect of castration and hysterectomy on female cardio-vascular system. GERIATRICS; 18 : 852-859 (1963).

101 - WINDSOR A.C.W., WILLIAMS C.B. - Urinary hydroxyproline in the elderly with low leucocyte ascorbic acid level. BRITISH MED. J.; 1 : 732-733 (1970).

-=-=-=-=-=-